

Place des antagonistes pharmacologiques en anesthésie : flumazénil, naloxone, inhibiteurs des cholinestérases et sugammadex

B. Plaud*¹, C. Meistelman², B. Debaene³

¹ Service d'anesthésie, réanimation chirurgicale, Samu94 – Smur, université Paris XII et GHU Albert Chenevier- Henri Mondor, Créteil, France

² Service d'anesthésie, réanimation chirurgicale, université de Poitiers et CHU de la Milétrie, Poitiers, France

³ Service d'anesthésie, réanimation chirurgicale, université de Nancy et CHU de Brabois, Vandœuvre-les-Nancy, France

*e-mail : benoit.plaud@hmn.aphp.fr

Conflit d'intérêts : Benoît Plaud a participé au développement clinique du sugammadex (Bridion[®], Schering-Plough[™]).

POINTS ESSENTIELS

- Un antagoniste, compétitif ou non, interagit avec un récepteur membranaire. Le flumazénil et la naloxone sont des antagonistes compétitifs. La néostigmine (inhibiteur réversible des cholinestérases : acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase) et le sugammadex (gamma-cyclodextrine encapsulant spécifiquement les curares non dépolarisants stéroïdiens) n'en sont pas.
- Le flumazénil entraîne une disparition transitoire des effets cliniques des benzodiazépines, notamment le midazolam. Son utilisation en anesthésie est exceptionnelle. La posologie initiale de flumazénil est de 0,1 à 0,2 mg, renouvelé toutes les 1 à 2 min jusqu'à obtention de l'effet clinique désiré.
- Après utilisation de flumazénil, la surveillance clinique doit être prolongée en SSPI, même en cas de levée de la sédation. L'utilisation de flumazénil ne raccourcit pas la durée de séjour des patients en ambulatoire.
- L'indication de la naloxone au décours d'une anesthésie est rare. Elle concerne la dépression respiratoire liée à un surdosage en morphiniques, notamment quand ceux-ci sont administrés pour le traitement de la douleur post opératoire.
- La titration doit être systématique et la surveillance après antagonisation prolongée en raison de la courte durée d'action de la naloxone par rapport à celle des agonistes.

- La naloxone expose, lors de l'antagonisation, à des accidents rares mais graves à type de troubles du rythme ou d'œdème aigu pulmonaire y compris chez des patients sans aucun antécédent cardiovasculaire.
- La néostigmine inhibe de manière réversible l'acétylcholinestérase, enzyme dégradant au niveau de la jonction neuromusculaire l'acétylcholine, médiateur physiologique de la transmission neuromusculaire, augmentant sa demi-vie biologique. Elle inhibe également la butyrylcholinestérase.
- La néostigmine permet seulement la décurarisation pharmacologique des curares non dépolarisants, quelle que soit leur classe. Elle ne permet pas la décurarisation pharmacologique d'un bloc neuromusculaire profond et son efficacité est ralentie par l'hypothermie et la présence d'agent anesthésique halogéné.
- La néostigmine devrait être administrée quand 4 contractions de l'adducteur du pouce sont visualisées en réponse à une stimulation en train de quatre. La dose recommandée est de 40 µg/kg. Son pic d'action est de 10 à 20 min. La dose maximale recommandée est de 70 µg/kg. La néostigmine doit être administrée systématiquement avec de l'atropine (20 µg/kg).
- Le sugammadex est une nouvelle classe médicamenteuse : les gamma-cyclodextrines. C'est un agent encapsulant, spécifique des curares stéroïdiens (rocuronium et vécuronium), et dont l'élimination est exclusivement rénale sous une forme inchangée. Il permet une décurarisation pharmacologique de manière dose dépendante. Il est ainsi utilisable en cas de bloc neuromusculaire profond et son efficacité n'est pas ralentie par les agents anesthésiques halogénés.

Introduction

En électrophysiologie, un antagoniste est une molécule interagissant avec un récepteur membranaire et bloquant ou diminuant l'effet physiologique d'une autre molécule. Si ces deux molécules agissent sur le même récepteur cellulaire, il s'agit d'antagoniste compétitif. Si l'antagoniste agit sur un autre site de fixation il est alors non compétitif. Le flumazénil et la naloxone répondent à cette définition d'antagonistes compétitifs. À l'inverse, la néostigmine et le sugammadex sont improprement dénommés antagonistes. La première inhibe de manière réversible et transitoire deux enzymes, l'acétylcholinestérase qui dégrade l'acétylcholine, notamment au niveau de la jonction neuromusculaire mais aussi la butyrylcholinestérase. Le second est un nouveau principe actif, une gamma-cyclodextrine, qui encapsule directement, dans le courant sanguin, les curares non dépolarisants stéroïdiens : rocuronium et vécuronium. Il n'existe pas d'agents anesthésiques dont la disparition des effets soit suffisamment rapide et prédictible pour mettre à l'abri d'une dépression respiratoire ou d'une sédation prolongée dans la période postopératoire. Un risque de surdosage n'est pas impossible en anesthésie de même qu'une modification imprévisible de la durée prévue de l'acte chirurgical. La connaissance de la pharmacologie ainsi que les règles d'utilisation respectives des différents antagonistes ou assimilés sont nécessaires.

Flumazénil

Pharmacologie

Le flumazénil est une imidazo-benzodiazépine qui antagonise les effets des benzodiazépines en se liant de façon spécifique et réversible aux récepteurs des benzodiazépines. Contrairement aux agonistes, sa fixation n'entraîne pas de modification allostérique du récepteur, son activité intrinsèque est faible. L'effet agoniste propre du flumazénil semble faible voire absent. Le flumazénil antagonise l'ensemble des effets des benzodiazépines sur la sédation, l'amnésie et les fonctions cognitives. Bien que discuté par certains, le flumazénil antagonise également les effets déresseurs respiratoires des benzodiazépines [1]. Contrairement à ce qui se passe lors de l'utilisation de naloxone après les morphiniques, le flumazénil antagonise partiellement ou totalement les effets des benzodiazépines en fonction des doses administrées. Ainsi, à petites doses le flumazénil antagonise l'éventuelle dépression respiratoire induite par les benzodiazépines, alors qu'à plus fortes doses il supprime les autres effets dont la somnolence et l'amnésie. Le flumazénil n'a pas d'effet hémodynamique propre, il ne modifie pas la fonction ventriculaire ou la consommation myocardique d'oxygène. Il n'y a pas, lors de l'antagonisation des benzodiazépines par le flumazénil, d'effets hémodynamiques délétères comme lors de l'antagonisation des morphiniques par la naloxone par sécrétion de catécholamines. Le flumazénil peut être à l'origine de crises convulsives en antagonisant l'effet anticonvulsivant des benzodiazépines. Cette situation se rencontre en cas d'administration de flumazénil chez des patients épileptiques traités par les benzodiazépines ou en cas d'intoxication médicamenteuses par une association benzodiazépine-antidépresseur tricyclique ou la prise d'inhibiteurs de la monoamine oxydase, de lithium ou de cocaïne [2]. La survenue de convulsions semble être indépendante de la dose de flumazénil administrée (0,2 à 10 mg). Des nausées, vomissements ou des tremblements ont été rapportés après utilisation de flumazénil ainsi que des phénomènes d'agitation chez l'enfant [3]. Le flumazénil est métabolisé dans le foie en métabolites inactifs. Sa biodisponibilité *per os* est faible en raison d'un effet de premier passage hépatique important. La demi-vie d'élimination du flumazénil est courte de l'ordre de 1 h. Elle est inférieure à celle des autres benzodiazépines utilisées en anesthésie y compris le midazolam (1,7–2,6 h). Il diffuse facilement et rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique [4]. Ses propriétés pharmacocinétiques expliquent la rapidité d'action mais aussi la durée d'action courte du flumazénil. Le pic d'action concernant en particulier le réveil est observé 1 à 3 min après son administration chez l'adulte. L'orientation temporo-spatiale est obtenue 4 à 5 min après son administration [5]. Son action dépend de la loi d'action de masse et sa durée d'action est dépendante de la dose administrée de flumazénil, mais aussi de l'agoniste et de la dose utilisée. Certaines études ont pu démontrer que l'antagonisation de la dépression respiratoire induite par le midazolam pouvait aller de 3 à 30 min. Philip et al. [6] ont mis en évidence que la levée de la sédation liée au midazolam survenait dans les 5 min suivant l'administration d'une dose moyenne de 0,8 mg de flumazénil mais que la durée d'action était inférieure à 2 h.

Indications

Les indications du flumazénil en anesthésie sont exceptionnelles. Il est parfois utilisé pour antagoniser les effets sédatifs résiduels des benzodiazépines administrées lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation. En cas d'anesthésie générale, la somno-

lence postopératoire est plus liée à l'accumulation des agents anesthésiques co-administrés ou de l'association agents anesthésiques-morphiniques. La courte durée d'action du flumazénil peut être à l'origine de récurrence d'épisodes de sédation profonde avec leurs conséquences si le patient n'est pas surveillé pendant un temps suffisant en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI). Seul le midazolam semble pouvoir être antagonisé par le flumazénil, le flunitrazépam ou le diazépam ayant des durées d'action et des demi-vies d'élimination beaucoup trop importantes par rapport à celles du flumazénil. Si l'administration de flumazénil permet de réveiller le patient, elle ne permet pas de réduire la durée de séjour en SSPI. Certains auteurs ont proposé l'utilisation de flumazénil en anesthésie ambulatoire en particulier au décours des endoscopies digestives. Cette technique est surtout employée par les équipes réalisant elles même la sédation de leurs patients au cours de ces endoscopies. Il a été démontré que l'antagonisation, si elle permettait une levée transitoire de la sédation, ne mettait pas à l'abri de sa récurrence. Des cas ont été publiés avec retour à une sédation significative dans les trente minutes suivant l'antagonisation d'une sédation induite par le midazolam [7]. L'utilisation de flumazénil a été suggérée chez des patients ayant eu une anesthésie locorégionale avec sédation de complément par du midazolam. Cette indication est rare si le midazolam a été titré pendant l'anesthésie locorégionale. De plus la durée de séjour en SSPI ne doit pas être raccourcie pour les raisons déjà exposées. L'utilisation de flumazénil a été proposée pour l'épreuve de réveil per opératoire lors de la chirurgie de la scoliose [8]. Cette indication peut sembler discutable car d'autres agents anesthésiques (propofol, sévoflurane, desflurane) s'accumulent peu dans l'organisme, peuvent être utilement employés dans ce type de chirurgie. La posologie recommandée de flumazénil est de 0,1 à 0,2 mg répété toutes les 1 à 2 min jusqu'à l'antagonisation de la sédation. La dose à utiliser est dépendante de l'importance de la sédation et de la durée d'action de la benzodiazépine en cause. Dans tous les cas la surveillance doit être prolongée avec administration de bolus supplémentaires voire utilisation d'une perfusion continue (0,1 à 0,8 mg/h) en cas de réapparition de la sédation. La titration se fait pratiquement exclusivement sur des signes cliniques. L'utilisation de flumazénil en dehors de l'anesthésie est proposée en médecine préhospitalière ou aux urgences dans un but diagnostique devant un coma ou en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire aux benzodiazépines. Le flumazénil présente de rares contre-indications. Il ne doit pas être employé au décours d'une anesthésie à la kétamine, en raison du risque d'apparition d'une agitation. Il est contre indiqué chez les patients traités de façon chronique par les benzodiazépines en raison d'un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Antagonistes des morphinomimétiques

Pharmacologie

La naloxone reste l'antagoniste de référence. Très liposoluble, elle possède une forte affinité pour les récepteurs μ , plus faible pour les récepteurs δ et κ . Cette différence d'affinité selon les récepteurs explique pourquoi les doses de naloxone nécessaires pour antagoniser les effets agonistes sont dépendantes du type d'effet. Les doses sont plus élevées avec les agonistes-antagonistes qu'avec les agonistes purs. Son administration supprime les effets pharmacologiques usuels des morphinomimétiques, à savoir : l'analgésie, la dépression respiratoire, le prurit, le myosis ou les effets cardiovasculaires. Il faut noter que la naloxone est dépourvue d'effets cardiovasculaires spécifiques. Par contre, l'administration de naloxone au décours de celle d'un morphinomimétique entraîne un phénomène de rebond, lui-même responsable de manifestations car-

dio-vasculaires. En cas de stimulation nociceptive, la naloxone est responsable d'un état d'hyperalgésie plus intense que celui qui existait avant l'administration d'agoniste [9]. La naloxone peut également avoir un effet antagoniste en dehors de toute administration de morphinomimétique dans certaines situations responsables de la production d'endorphines (acupuncture, stimulation électrique à basse fréquence). La naloxone a un effet maximal 2 min après administration intraveineuse. Sa durée d'action est brève de l'ordre de 45 min chez l'adulte après l'administration d'un bolus de 0,4 mg. La durée d'action est proche de 2 h après administration de 0,4 mg par voie intramusculaire. Cette durée d'action brève s'explique par une demi-vie d'élimination courte de l'ordre de 60 min. En raison d'une forte diffusion tissulaire, les concentrations cérébrales peuvent être 10 à 15 fois plus importantes que celles de la morphine. La naltrexone et le nalmeène sont également des antagonistes opioïdes de type compétitif [10]. Leur structure est proche de celle de la naloxone. Leurs propriétés pharmacologiques sont comparables à celle de la naloxone mais leur durée d'action est prolongée en raison d'une clairance plasmatique plus faible et donc une demi-vie d'élimination proche de 8 h. De plus la naltrexone est bien absorbée par voie orale car l'effet de premier passage hépatique est beaucoup plus faible qu'avec la naloxone. Son aptitude à déplacer des ligands endogènes est 2 à 6 fois plus élevée que celle de la naloxone. De faibles doses de naloxone (0,1 à 0,4 mg) administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire sont suffisantes pour antagoniser les effets des morphinomimétiques utilisés lors de l'anesthésie. L'antagonisation entraîne une diminution de l'analgésie, une levée de la dépression respiratoire, une inhibition des effets bradycardisants et une disparition du myosis. Malheureusement, l'antagonisation entraîne souvent un réveil brutal avec douleurs, phénomènes d'agitation, tachycardie voire hypertension artérielle. Les effets hémodynamiques sont liés à l'augmentation des résistances artérielles systémiques et du débit cardiaque. Il en résulte une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique. Ces effets hémodynamiques semblent plus marqués en cas d'existence d'une hypercapnie ou d'une hypoxie lors de l'administration de naloxone [11]. Il a été décrit, y compris chez des patients sans antécédents, des cas de fibrillation ventriculaire ou d'œdème aigu du poumon après administration de naloxone même à faible dose (0,1 mg) [12]. La libération de catécholamines suite à la levée brutale de l'analgésie a été mise en cause. Elle serait responsable d'une vasoconstriction veineuse pulmonaire voire d'une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire. En cas d'hypothermie, la consommation d'oxygène et la ventilation minute peuvent être multipliées par deux à trois d'où la prudence en cas d'antagonisation chez l'insuffisant cardiaque ou coronarien [13].

Indications

La principale indication de la naloxone reste le traitement de la dépression respiratoire induite par les morphiniques, notamment pour l'analgésie postopératoire. Les risques liés à la disparition brutale de l'analgésie et à l'hypertension artérielle imposent de titrer la dose de naloxone. L'ampoule de 0,4 mg doit être diluée dans une seringue de 10 ml chez l'adulte et administrée par titration. Une dose de 0,5 à 1 µg/kg administrée toutes les 2 à 3 min est suffisante pour faire réapparaître une ventilation spontanée efficace (fréquence respiratoire supérieure à 12 par minute). L'hypercapnie ou l'hypoxie doivent être traitées par une oxygénation et une ventilation assistée adéquate avant d'administrer la naloxone afin d'éviter les effets délétères cardiovasculaires. En cas de curarisation résiduelle participant à la dépression respiratoire postopératoire, la décurarisation pharmacologique doit précéder l'administration de naloxone. Il existe un risque de

« remorphinisation », en particulier une réapparition de la dépression respiratoire, en raison de la courte demi-vie d'élimination et de la faible durée d'action de la naloxone par rapport à celle des morphiniques utilisée en anesthésie. Ce risque est plus important avec des morphinomimétiques de durée d'action prolongée comme le fentanyl ou en cas d'accumulation liée à une administration prolongée. Il est donc indispensable après administration de la dose initiale de prendre le relais par une dose identique à celle utilisée en titration mais administrée par voie intramusculaire ou par une perfusion intraveineuse à la dose moyenne de 0,2 mg/h. La surveillance en SSPI doit être prolongée. La naloxone est contre indiquée chez l'insuffisant cardiaque, coronarien ou le patient hypertendu en raison de ses effets cardiovasculaires. La naloxone peut être utilisée en cas d'effet secondaire lié à l'administration de morphiniques par voie intrathécale ou périurale. En cas de dépression respiratoire ou de prurit, la posologie recommandée est de 0,2 mg en intraveineux éventuellement répétée jusqu'à disparition des signes, le relais doit ensuite être pris par une perfusion à la dose de 0,2 mg/h pendant 6 à 12 h. La posologie en cas de rétention urinaire est de 40 µg en intraveineux. La levée des effets secondaires s'accompagne d'une diminution ou d'une disparition de l'analgésie [14]. Une autre indication de la naloxone est l'antagonisation de la morphine en cas de surdosage lors d'une analgésie contrôlée par le patient (ACP). Cette indication reste rare car les surdosages en morphine sont peu fréquents en cas de respect des règles d'utilisation de l'ACP et d'une titration initiale. La naloxone est indiquée en cas de fréquence respiratoire inférieure à 10 où d'échelle de sédation supérieure à 2. La surveillance après l'administration de naloxone doit être prolongée en raison de la durée d'action de la morphine. Le prurit peut être traité par de faibles doses de naloxone (40 µg). La naloxone est indiquée en salle de naissance chez le nouveau-né en cas de dépression respiratoire liée à l'administration de morphiniques lors du travail. La posologie est de 10 µg/kg en intraveineux ou intramusculaire, le relais étant pris par l'administration de 10 µg/kg en intramusculaire. Il devra s'accompagner d'une surveillance prolongée en milieu spécialisé. Certains auteurs ont proposé d'utiliser la naltrexone à la dose de 6 à 9 mg pour diminuer le prurit induit par les morphiniques administrés par voie périurale. Cette indication semble discutable car l'analgésie peut disparaître lors de l'antagonisation du prurit. De plus les effets secondaires de la naltrexone (nausées, vomissements, céphalées) semblent limiter son utilisation. La naltrexone est également utilisée pour le sevrage des toxicomanes ou des patients alcooliques. Plusieurs observations semblent démontrer la nécessité d'augmenter en peropératoire les doses de morphiniques en cas de prise chronique de naltrexone [15]. Le nalméfène aurait pour principal intérêt une durée d'action plus longue qui mettrait à l'abri de la réapparition de la dépression respiratoire observée avec la naloxone mais il n'est pas commercialisé en France. Certains ont proposé son utilisation en cas de dépression respiratoire induite par les morphiniques administrés par voie intrathécale. Il a été également proposé pour lutter contre les nausées ou le prurit au cours de l'ACP avec de la morphine [16]. Au total, la plus grande prudence s'impose lors de l'utilisation de naloxone en raison du risque de survenue d'accidents cardiovasculaires rares mais graves y compris chez des patients sans antécédents. La place de la naloxone est d'autant plus limitée en anesthésie que les morphiniques dont on dispose actuellement (sufentanyl, rémifentanyl) s'accumulent moins que leurs prédécesseurs. La surveillance en SSPI doit être prolongée en raison du risque de réapparition d'une dépression respiratoire.

Inhibiteur des cholinestérases

Pharmacologie

La néostigmine est le seul représentant disponible en France de la classe des inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase, enzyme présente dans la fente synaptique mais également dans l'ensemble du système nerveux parasympathique. L'action de cet enzyme est de dégrader l'acétylcholine, neuromédiateur physiologique de la transmission neuromusculaire, en choline et en acétate. Ainsi, par l'inhibition transitoire de l'acétylcholinestérase, la néostigmine va entraîner une augmentation de la concentration de l'acétylcholine dans la fente synaptique par l'intermédiaire d'une augmentation de sa durée de vie biologique mais également dans toutes les synapses du système nerveux parasympathique. Les curares non dépolarisants étant des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine pour les récepteurs pré et post-synaptiques, un excès d'acétylcholine (la molécule agoniste) dans la fente synaptique peut, selon la loi d'action de masse, libérer ces récepteurs des curares non dépolarisants qui y sont fixés à la condition que le rapport des concentrations entre l'agoniste et l'antagoniste soit en faveur de l'agoniste. Cette loi d'action de masse suppose donc que la concentration du curare non dépolarisant soit faible, donc que la décurarisation spontanée soit déjà significativement amorcée (intérêt essentiel du monitoring avant administration de la néostigmine) et que la concentration de l'agoniste puisse augmenter suffisamment. Au total, la néostigmine n'est pas un antagoniste de la curarisation au sens pharmacologique mais un agent accélérant une décurarisation spontanée déjà bien amorcée. Cette décurarisation débutée est estimée grâce au monitoring instrumental de la curarisation. Le niveau de bloc neuromusculaire au moment de l'administration de la néostigmine est ainsi déterminant pour juger de l'efficacité clinique. Celle-ci peut être nulle en cas de bloc profond (0 ou 1 réponse visuelle à l'adducteur du pouce) ou inutile pour des valeurs mesurées de train-de-quatre (TdQ) à l'adducteur du pouce au-delà de 0,75. Ces notions essentielles expliquent la variabilité importante du pic d'action de la néostigmine. Après administration de la néostigmine elles doivent être prises en compte notamment pour décider, en toute sécurité, de retirer la sonde d'intubation de la trachée du patient avec une probabilité très élevée d'absence de curarisation résiduelle. En pratique, ce délai est au moins de 10 min, plus proche de 20 min pour certains auteurs qui recommandent l'utilisation du monitoring quantitatif de la curarisation (mesure objective du rapport de TdQ) avant de décider l'extubation [17]. Ce point est crucial, puisque récemment Murphy et al. [18] ont démontré que la mesure objective du rapport de TdQ > 0,9 par accéléromyographie, après une décurarisation pharmacologique, permettait de réduire significativement la survenue d'événements respiratoires (désaturation, obstruction des voies aériennes supérieures par exemple) dans les minutes suivant l'extubation puis en SSPI et ce par rapport à un monitoring purement visuel. Les conséquences cliniques de ce mécanisme d'action sont doubles : d'une part le délai d'action de la néostigmine est d'autant plus lent (entre 10 et 20 min) que le degré du bloc au moment de la décurarisation est important [19,20], et d'autre part la néostigmine est inefficace pour décurariser un bloc profond car la concentration du curare non dépolarisant est encore trop importante par rapport à celle de l'acétylcholine. Une autre conséquence clinique du mode d'action de la néostigmine est une augmentation du tonus parasympathique responsable en autres d'une bradycardie voire plus rarement d'une asystolie, d'une augmentation du tonus du muscle lisse bronchique. C'est la raison pour laquelle l'administration de la néostigmine doit être associée à un anticholinergique comme l'atropine, elle-même source d'effets secondaires. De plus la

néostigmine a été rendue responsable d'augmenter la fréquence des nausées et vomissements postopératoires mais cela est controversé [21]. La vitesse avec laquelle la néostigmine accélère la décurarisation du bloc neuromusculaire non dépolarisant est ralentie par l'hypothermie modérée (34,5 °C) [22] et la présence d'agent anesthésique halogéné [23].

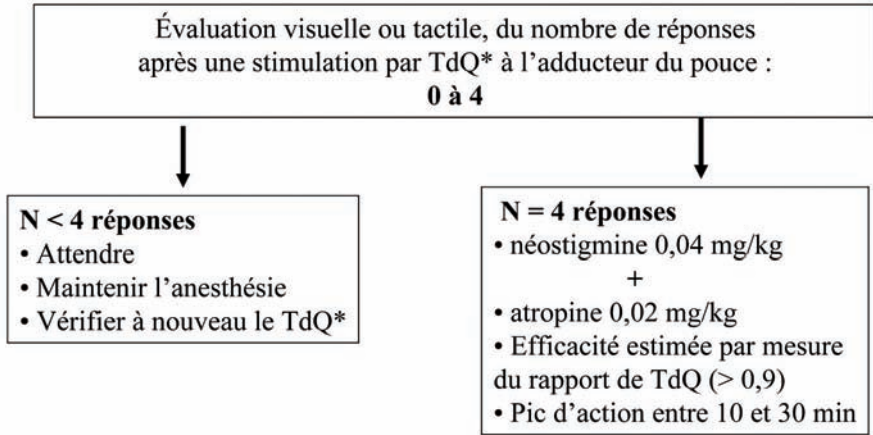
Modalités d'utilisation

Compte tenu de son mode d'action, l'administration de la néostigmine ne peut être envisagée qu'à partir du moment où la décurarisation a débuté spontanément et a atteint un seuil significatif. En effet, la profondeur du bloc au moment de la décurarisation pharmacologique influence de manière directe l'efficacité de la néostigmine. Le délai pour obtenir, après décurarisation pharmacologique, un TdQ supérieur à 0,7 ou 0,9 est d'autant plus long que le degré du bloc lors de la décurarisation pharmacologique est profond, c'est-à-dire qu'il existe moins de deux réponses au TdQ [24]. L'efficacité de la néostigmine a été évaluée au décours d'une anesthésie totale intraveineuse lorsque la curarisation était réalisée par du cisatracurium. Après randomisation, la néostigmine était administrée lorsqu'une, deux, trois ou quatre contractions musculaires de l'adducteur du pouce étaient obtenues après une stimulation en TdQ. Le délai entre l'administration de la néostigmine et l'obtention d'un TdQ > 0,9 n'était pas significativement différent entre les 4 groupes [19]. Cependant, 10 minutes après la décurarisation pharmacologique, un TdQ \geq 0,7 était obtenu chez 50, 75, 88 et 93 % des patients chez qui la néostigmine avait été administrée à 1, 2, 3 et 4 réponses respectivement. Ainsi, pour obtenir rapidement en moins de 10 minutes une décurarisation acceptable, la néostigmine ne doit être injectée qu'après avoir obtenu au moins 3 réponses au TdQ après l'administration d'un curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire. Cependant, il est important de noter que 30 min après l'administration de la néostigmine un TdQ > 0,9 n'a pas été obtenu chez tous les patients. Ce résultat illustre une nouvelle fois que la néostigmine ne peut garantir une décurarisation complète en 30 min chez tous les patients. Donc la réalité de la décurarisation complète, permettant de retirer la sonde d'intubation de la trachée des patients, doit être confirmée par une mesure objective du rapport de TdQ afin de réduire l'incidence des événements respiratoires observés dans les minutes suivants le retrait de la sonde d'intubation de la trachée [18]. Une proposition d'algorithme pour la pratique de la décurarisation pharmacologique avec la néostigmine est présentée en *figure 1*.

Les cyclodextrines : nouvel agent decurarisant

Compte tenu des limites d'efficacité de la néostigmine expliquées en grande partie par son mode d'action, elle ne peut être considérée comme idéal. Ainsi, les propriétés attendues d'un nouvel agent decurarisant dit idéal seraient a) de pouvoir decurariser rapidement un bloc neuromusculaire induit par un curare non dépolarisant quel que soit le degré du bloc lors de l'administration, b) dont l'efficacité ne soit pas liée à la technique de l'anesthésie générale, c) ne nécessitant pas l'administration concomitante d'agent parasympatholytique et d) ne présentant pas ou peu d'effets secondaires. Le développement d'une nouvelle classe pharmacologique (les cyclodextrines) capable de lever la curarisation semble répondre à ce cahier des charges. Différentes cyclodextrines ont été testées avec les curares non dépolarisants stéroïdiens (pancuronium, vécuronium, rocuronium). Ce sont les formes gamma qui se sont révélées avoir la plus forte affinité pour cette famille de curare et plus particulièrement le rocuronium [25]. Les charges

Figure 1. Décurarisation pharmacologique avec la néostigmine (possible avec tous les curares non dépolarisants).



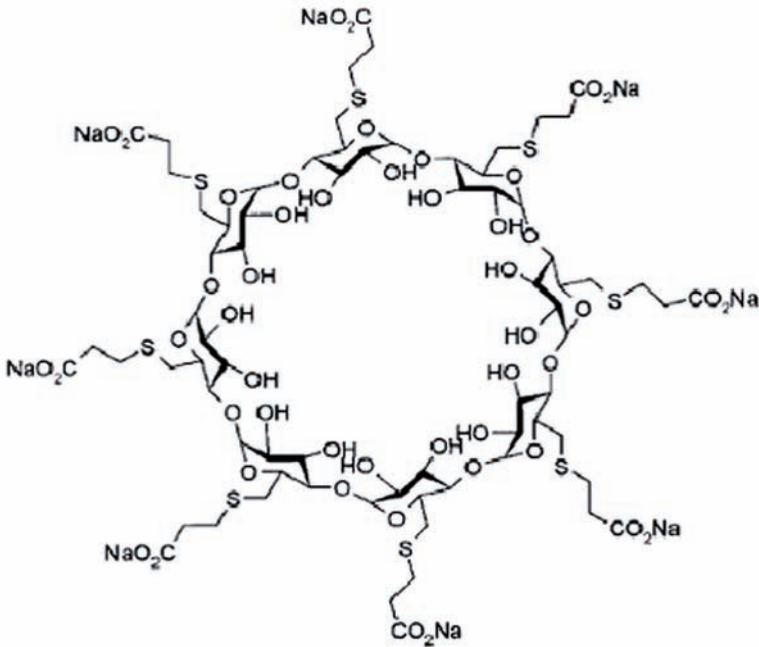
* TdQ : train-de-quatre

négatives présentes en surface interagissent avec les charges positives liées à la présence d'ammonium quaternaire sur les curares qui sont alors capturés au centre de la molécule de cyclodextrine. La fixation du rocuronium au centre de la molécule de cyclodextrine, notamment le noyau stéroïde, est forte, prolongée mais pas irréversible, faisant intervenir différents types de liaison dont les forces de van der Waal, les interactions hydrophobiques et électrostatiques. Parmi toutes les gamma-cyclodextrines testées c'est l'Org 25969 (per-6- (2-carboxyethylthio) -per-6-deoxy-g-cyclodextrin), dénommé sugammadex (contraction de sugar et γ -cyclodextrine), qui s'est révélé avoir la plus forte affinité pour le rocuronium [25]. Il s'agit d'une gamma-cyclodextrine à laquelle a été ajoutée des chaînes externes avec des groupements carboxyliques terminaux ce qui a permis d'augmenter la taille de la cavité centrale à 1,1 nm et de faciliter les interactions électrostatiques avec les groupements ammonium quaternaire du rocuronium situés à l'extérieur (*figure 2*). Sous forme de sel sodique, son poids moléculaire est de 2178. L'interaction entre le sugammadex et le rocuronium implique 1 molécule de sugammadex pour 1 molécule de rocuronium (*figure 3*). La constante d'association est élevée (10^7 M^{-1}) alors que la constante de dissociation est faible, ce qui témoigne de la force des liaisons du complexe rocuronium-sugammadex [25]. Bien que le sugammadex ait été développé pour interagir spécifiquement avec le rocuronium, il est capable de fixer également, avec une forte affinité, le vécuronium voire à un moindre degré le pancuronium [25].

Pharmacologie

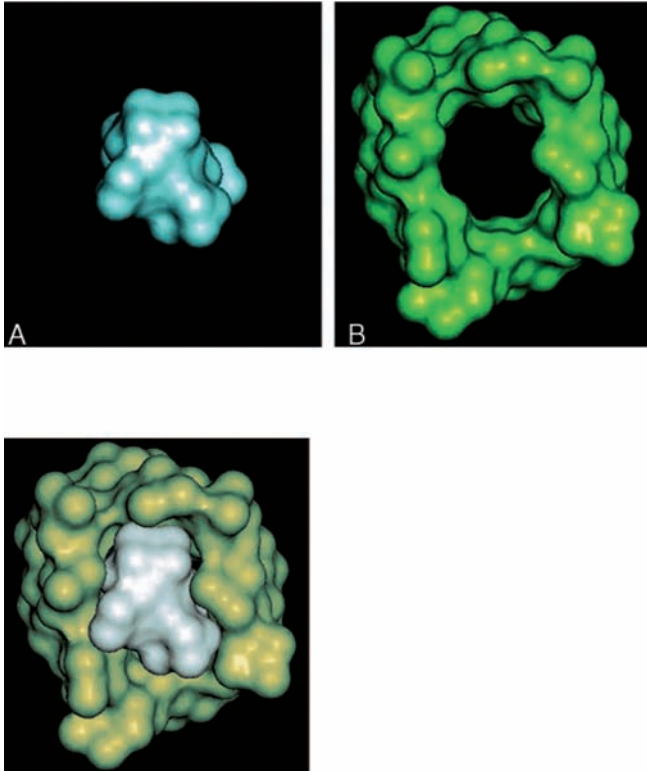
L'interaction entre rocuronium et sugammadex se déroule dans le plasma que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. Après injection, les molécules de sugammadex présentes dans la circulation sanguine vont rapidement capter les molécules de rocuronium. Cette réaction va entraîner une baisse très rapide des concentrations de rocuronium libre dans le plasma [26]. Cette chute des concentrations de rocuronium libre dans le plasma est à l'origine de la diffusion passive du rocuronium des récepteurs nicotini-

Figure 2. Structure chimique développée du sugammadex.



ques post synaptiques à l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire vers le plasma et en conséquence de la disparition de la curarisation. En raison de son mécanisme d'action, il a été donné par les Anglo-saxons le nom de « *selective relaxant binding agent* » ou SRBA. Comme pour la néostigmine ce n'est pas un antagoniste de la curarisation au sens pharmacologique. Son mode d'action serait plus proche de celui d'un chélateur. La diffusion du sugammadex dans la jonction neuromusculaire pour capter les molécules restantes de curare est discutée. Le sugammadex n'agissant ni sur l'acétylcholinestérase ni sur d'autres récepteurs cholinergiques, il n'est plus nécessaire d'avoir recours à un agent anticholinergique tel l'atropine ou le glycopyrolate. Dans les minutes qui suivent l'injection de sugammadex, une augmentation significative dans le plasma, de la concentration totale de rocuronium en rapport avec cette diffusion et à la présence en quantité importante de rocuronium lié au sugammadex est retrouvée. Le complexe sugammadex-rocuronium ne peut se dissocier expliquant l'absence de risque de recurarisation ultérieure. Il est alors éliminé rapidement dans les urines par filtration glomérulaire, la clairance plasmatique étant d'environ 120 ml/min. Il a été démontré que le sugammadex était dénué de propriétés pharmacologiques sur de nombreux tissus animaux *in vitro* [27]. De par ses propriétés pharmacologiques et malgré la spécificité du sugammadex, en particulier pour le rocuronium, il s'est posé rapidement le problème des éventuelles interactions avec d'autres molécules stéroïdiennes qu'elles soient endogènes ou exogènes ou avec les curares d'autres familles. Les réactions entre sugammadex et de très nombreuses hormones stéroïdiennes ou médicaments de structure stéroïdienne ont été étudiées. L'affinité pour ce type de molécules apparaît 120 à 700 fois moins importantes qu'avec le rocuronium. Ces faits rassurants s'expliqueraient par le fait que les interactions entre sugammadex et rocuronium ou vécuronium sont dépendantes des groupements ammonium quaternaires dont sont porteurs ces curares. De

Figure 3. a. Structure par cristallographie d'une molécule de rocuronium (A) et d'une molécule de sugammadex (B). b. Encapsulation d'une molécule de rocuronium par une molécule de sugammadex.



plus de nombreuses hormones d'origine stéroïdienne sont liées dans le plasma à des transporteurs spécifiques ce qui empêche les interactions avec le sugammadex. Les interactions significatives retrouvées pour l'instant ont été une faible fixation du sugammadex sur le torémifène, l'acide fusidique et la flucloxacycline sans que cela ne préjuge d'éventuelles conséquences cliniques. De part sa structure, le sugammadex n'a aucune affinité pour la succinylcholine, l'atracurium ou le cisatracurium. Les études réalisées chez l'animal ont pu confirmer l'inefficacité du sugammadex pour inhiber la curarisation liée à ces curares non stéroïdiens [28].

Modalités d'utilisation testées au cours du développement clinique

Le sugammadex ayant été synthétisé pour inhiber de manière spécifique les effets curarisants du rocuronium, la première question est de savoir si le sugammadex est plus efficace que la néostigmine en termes de vitesse de décurarisation. Ainsi les effets du sugammadex ont été comparés à ceux des inhibiteurs des cholinestérases conventionnels (néostigmine et édrophonium). Soixante patients curarisés par le rocuronium ont été répartis en trois groupes après tirage au sort ($n = 20$ dans chaque groupe) et ont reçu 4 mg/kg de sugammadex, ou l'association 1 mg/kg d'édrophonium avec 10 μ g/kg d'atropine, ou l'association 70 μ g/kg de néostigmine avec 14 μ g/kg de glycopyrrolate. Le degré du bloc neuromusculaire au moment de la décurarisation pharmacologique

était comparable entre les trois groupes (le rapport T1/T0 était de $0,06 \pm 0,07$; $0,12 \pm 0,08$ et $0,12 \pm 0,14$ dans les groupes sugammadex, édrophonium et néostigmine respectivement) [29]. L'anesthésie était entretenue par desflurane et rémifentanyl. Après décurarisation pharmacologique, le délai pour obtenir un TdQ supérieur à 0,7 et 0,9 était significativement plus court avec le sugammadex (71 ± 25 et 107 ± 61 s) comparé à l'édrophonium (202 ± 171 et 331 ± 27 s) et à la néostigmine (625 ± 341 et 1044 ± 590 s). Tous les patients ayant reçu du sugammadex avaient un TdQ > 0,9 moins de 5 min après décurarisation pharmacologique contre 1 seul dans le groupe néostigmine et aucun après édrophonium. Ces résultats laissent suggérer que la vitesse de décurarisation est environ 10 fois plus rapide avec le sugammadex qu'avec la néostigmine. Lorsque le bloc est levé plus précocement (compte post-tétanique ou CPT compris entre 1 et 2), la vitesse de décurarisation du sugammadex est encore plus rapide que celle de la néostigmine (de l'ordre de 17 fois plus rapide), confirmant que la néostigmine n'est pas efficace pour décurariser un bloc profond et suggérant que le sugammadex est efficace quel que soit le degré du bloc au moment de la décurarisation [30]. Ce dernier point est détaillé plus loin.

Si l'efficacité du sugammadex pour décurariser un bloc induit par le rocuronium est un fait établi, la seconde question qui se pose est de démontrer son efficacité vis à vis du vécuronium, l'affinité du sugammadex pour ce dernier curare étant plus faible que pour le rocuronium. Dans une étude dose-réponse, des patients avaient été curarisés soit par du vécuronium (0,1 mg/kg) ou du rocuronium (0,6 mg/kg). Le sugammadex était administré à une dose variant de 0,5 à 8 mg/kg et son effet était comparé à un placebo. L'anesthésie était entretenue par propofol et rémifentanyl. Le sugammadex ou le placebo était administré dès la récupération de deux réponses au TdQ à l'adducteur du pouce [31]. Les résultats sont présentés dans le *tableau 1*. Après une dose de 4 mg/kg de

Tableau 1.

Délai de décurarisation comparé du bloc induit par le vécuronium (0,1 mg/kg) et le rocuronium (0,6 mg/kg) après différentes doses de sugammadex injectées dès l'obtention de deux réponses au TdQ à l'adducteur du pouce. Le délai entre l'injection de l'agent décurarisant de la récupération d'un TdQ > 0,9 est présenté en moyenne avec écart-type (min) [31].

		Sugammadex (mg/kg)		
		1	2	4
	Placebo			
Rocuronium (0,6 mg/kg)				
n	3	7	8	8
TdQ > 0,9	$31,8 \pm 12,9$	$1,5 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,2$
Vécuronium (0,1 mg/kg)				
n	4	8	8	7
TdQ > 0,9	$48,8 \pm 27,9$	$2,5 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,5$

sugammadex, la vitesse de décurarisation du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium est comparable à celle induit par le vécuronium [31]. Alors que la néostigmine est inefficace pour décurariser un bloc profond, la troisième question est de savoir si, compte tenu de son mode d'action, le sugammadex en est capable. Toujours dans le

cadre d'une étude dose-réponse, le bloc induit par 1,2 mg/kg de rocuronium a été décurarisé par du sugammadex (dose comprise entre 2 et 16 mg/kg) ou un placebo, administré 5 min après l'injection du curare (témoignant donc d'un bloc très profond) [32]. L'anesthésie était entretenue par propofol et morphinique. Les résultats de cette étude sont présentés dans le *tableau 2*. Il apparaît que le sugammadex peut efficacement décu-

Tableau 2.

Délai de décurarisation du bloc induit par le rocuronium (1,2 mg/kg) après l'injection du sugammadex ou d'un placebo. Le sugammadex ou le placebo était injecté 5 minutes après l'administration du rocuronium. Les résultats montrent le délai entre l'injection de l'agent décurarisant et la récupération d'un TdQ > 0,9 [32].

		Sugammadex (mg/kg)			
	Placebo	2	8	12	16
<i>n</i>	4	5	12	7	7
Médiane (min)	126,1	55,3	2,5	1,3	1,3
Min-max (min)	96,8-139,4	50,5-65,1	2,2-3,7	1,0-1,9	0,7-6,9

rariser un bloc profond avec un délai aussi bref (moins de 2 min) que lorsque le bloc est plus modéré (deux réponses au train de quatre) pour peu que la dose soit adaptée (au moins 8 mg/kg). Pour mémoire, la dose recommandée pour décurariser un bloc modéré est comprise entre 2 et 4 mg/kg. Un autre essai clinique a étudié l'efficacité du sugammadex (étude de dose-réponse comprise entre 2 et 16 mg) pour lever un bloc induit par le rocuronium administré à la dose de 1,0 ou 1,2 mg/kg. La décurarisation était réalisée 3 ou 15 min après l'injection du rocuronium. L'anesthésie était entretenue par propofol et morphinique [33]. Les résultats de cette étude sont présentés dans le *tableau 3*. Schématiquement, plus la dose de rocuronium est importante et plus le délai entre l'injection du curare et celle du sugammadex est court, plus la dose de sugammadex nécessaire pour atteindre le plus rapidement possible un TdQ > 0,9 est élevée. Lorsque la décurarisation est réalisée 3 min après l'injection du curare, une dose comprise entre 12 et 16 mg/kg de sugammadex est optimale. Elle est plutôt de l'ordre de 8 à 12 mg/kg si ce délai entre sugammadex et rocuronium est de 15 min. Les études précédentes prouvent qu'il est possible de lever rapidement un bloc très profond permettant, en cas de situation clinique périlleuse telle que l'impossibilité d'intuber et de ventiler, d'espérer le retour rapide d'une ventilation spontanée. Cette propriété devrait cependant faire l'objet d'une étude spécifique. Il existe d'autres situations cliniques où la levée d'un bloc moins profond peut être également utile comme par exemple en fin de cœliochirurgie. Dans ce cas, le bloc à décurariser correspond à une ou deux réponses au CPT, alors qu'aucune réponse au TdQ n'est encore réapparue. Ce contexte clinique a été évalué dans une étude dose-réponse où le bloc était induit par 0,6 ou 1,2 mg/kg de rocuronium, le sugammadex (0,5 à 8 mg/kg) étant administré après le retour de 1 à 2 réponses au CPT [34]. Quelle que soit la dose de rocuronium (0,6 ou 1,2 mg/kg), une dose de 2 mg/kg de sugammadex semble insuffisante pour lever rapidement le bloc, mais une dose de 4 mg/kg permet d'atteindre un TdQ > 0,9 en moins de 3 min en moyenne.

Tableau 3.

Délai de décurarisation du bloc induit par le rocuronium (1,0 et 1,2 mg/kg) après l'administration du sugammadex 3 et 15 min après l'injection du curare. Les résultats montrent le délai entre l'injection du sugammadex ou du placebo et la récupération d'un rapport TdQ > 0,9 (minute, médiane et valeur minimale et maximale) [33].

	Placebo	Sugammadex (mg/kg)				
		2	4	8	12	16
Décur. à 3 min						
Roc 1,0	111,1 (63,7-144,8)	34,4 (23,9-94,3)	6,8 (3,4-11,9)	2,2 (1,3-4,8)	1,4 (1,0-7,1)	1,6 (0,9-4,8)
Roc 1,2	124,3 (87,3-156,1)	63,3 (36,3-117,2)	11,3 (5,3-28,5)	3,6 (1,5-4,7)	1,9 (1,2-4,1)	1,3 (0,8-2,3)
Décur. à 15 min						
Roc 1,0	91,0 (58,3-232,8)	9,0 (6,8-9,6)	5,4 (1,8-9,3)	1,8 (1,0-2,4)	1,9 (0,9-2,9)	0,9 (0,8-1,2)
Roc 1,2	94,2 (92,8-231,9)	41,9 (7,3-86,5)	5,6 (2,6-9,2)	2,2 (2,1-2,8)	1,3 (0,8-3,8-	1,9 (0,9-16,6)

Roc 1,0 : rocuronium 1,0 mg/kg ; Roc 1,2 : rocuronium 1,2 mg/kg ; Décur. à 3 min : décurarisation débutée 3 min après l'injection du rocuronium ; Décur. à 15 min : décurarisation débutée 15 min après l'injection du rocuronium.

Comme précédemment évoqué, l'efficacité de la néostigmine est ralentie lorsque l'anesthésie a été entretenue par un agent halogéné. Qu'en est-il avec le sugammadex ? Cette question a également été étudiée. Dans cette étude 41 patients ont été répartis par tirage au sort en fonction de l'agent de l'entretien de l'anesthésie : le propofol en perfusion continue a été utilisé chez 21 d'entre eux et le sévoflurane dans les autres cas [35]. Tous ces patients ont été curarisés par du rocuronium (0,6 mg/kg). Le bloc a été décurarisé par 2 mg/kg de sugammadex dès la réapparition de deux réponses au TdQ à l'adducteur du pouce. Le délai entre l'injection du sugammadex et l'obtention d'un TdQ > 0,9 n'était pas significativement différent entre les deux groupes : $1,8 \pm 0,7$ (0,9-3,4) minutes (moyenne \pm écart type et valeur minimale et maximale) dans le groupe propofol et $1,8 \pm 0,7$ (1,1-4,5) minutes dans le groupe sévoflurane [35]. Ces résultats confirment que l'efficacité du sugammadex pour décurariser un bloc modéré (deux réponses à l'adducteur du pouce) n'est pas modifié par le sévoflurane. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer cette propriété lorsque l'anesthésie est entretenue par d'autres agents halogénés (isoflurane et desflurane) et également lorsque la décurarisation est débutée avec un bloc plus profond.

Sugammadex et insuffisance rénale

La clairance d'élimination du sugammadex est de l'ordre de 120 ml/min, donc très proche du débit de filtration glomérulaire. D'ailleurs, ce médicament est éliminé par voie rénale puisque 70 à 80 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en 24 h [36]. Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez l'insuffisant rénal. Par contre une étude pharmacodynamique a été réalisée chez des patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min [37]. Dans cette étude les 30 patients inclus (15 ayant une fonction rénale altérée et 15 ayant une fonction rénale normale) ont reçu une dose unique de 0,6 mg/kg de rocuronium. Le sugammadex (2 mg/kg) a été administré lorsque la deuxième réponse au TdQ à l'adducteur du pouce était observée. L'anesthésie était entretenue par propofol et morphinique. Le délai entre l'injection du sugammadex et l'obtention du TdQ > 0,9 était de $2,0 \pm 0,75$ min et $1,65 \pm 0,63$ min chez les patients insuffisants rénaux et les patients normaux respectivement (moyenne \pm ET) [37]. Les patients insuffisants rénaux ont bénéficié d'une surveillance clinique attentive pendant les 48 premières heures suivant l'administration du sugammadex à la recherche d'une éventuelle recurarisation. Aucun patient de ce groupe n'a présenté de signes cliniques pouvant être reliés à cette éventualité. Cette étude permet de conclure que le sugammadex reste efficace chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale sans crainte de voir se développer une curarisation secondaire, tout du moins pendant 48 h. Cependant des données cinétiques complémentaires réalisées chez ces patients sont attendues. Pour l'instant et en l'absence de données suffisantes, il n'est pas recommandé, selon le libellé de l'AMM, d'utiliser le sugammadex chez l'insuffisant rénal. Par ailleurs, l'administration d'un curare stéroïdien (vécuronium ou rocuronium) en cas d'insuffisance rénale n'est peut être pas le meilleur choix car la pharmacologie de ces curares est modifiée par l'insuffisance rénale et que d'autres composés n'ayant pas ces inconvénients (curares de la famille des bencyloquinolines : atracurium et cisatracurium) sont disponibles.

Sécurité d'emploi

Compte tenu de son mode d'action, aucune étude n'a associé un agent parasympholytique avec le sugammadex et aucun épisode de bradycardie sévère n'a été observé dans toutes les études publiées. Quelques cas d'allongement modéré de l'intervalle QTc ont été notés sans qu'un lien de causalité avec le sugammadex n'ait été formellement identifié. Quelques rares cas de nausées-vomissements ou d'hypotension ont été décrits au décours de l'administration de sugammadex en fin d'anesthésie. La fréquence et la non spécificité de ce type de manifestation au réveil n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre l'injection de sugammadex et la survenue de ces manifestations. À ce jour, plus de 2000 patients ont été inclus dans les études de phase I, II et III sans que des problèmes liés à l'utilisation de sugammadex n'aient été observés. Les premières utilisations en situation « réelle » semblent confirmer cette sécurité d'emploi. Mais comme toujours, dans le domaine de la pharmacovigilance, ce n'est qu'après une utilisation très large, sur plusieurs centaines de milliers de patients, voire des millions, que la sécurité d'emploi d'un nouveau principe actif peut être établie [38,39].

Indications retenues par l'AMM européenne

Aux États-Unis, la FDA (*Food & Drug Administration*) n'a pas autorisé la mise sur le marché du sugammadex. À l'inverse, dans l'Union européenne, L'EMEA (European

Medicines Agency) a autorisé, dans le cadre d'une procédure centralisée, la mise sur le marché du sugammadex en 2008. Sa commercialisation a débuté en France en mars 2009 ainsi que progressivement sur 2008–2009 dans les autres pays de l'Union européenne. L'efficacité du sugammadex ayant été démontrée quelle que soit la profondeur du bloc neuromusculaire et étant non modifiée par l'agent de l'entretien de l'anesthésie (propofol ou sévoflurane), il serait tentant pour le clinicien de penser qu'il ne serait plus nécessaire de monitorer la curarisation durant la période péroopératoire. Cette pratique clinique n'est pas pertinente car la dose de sugammadex à administrer est directement dépendante du degré du bloc neuromusculaire lors de la décurarisation (relation dose-effet). Une dose trop élevée entraînerait un surcoût et une dose trop faible n'autoriserait pas une décurarisation complète dans les délais attendus. Une dose trop faible peut être à l'origine d'une recurarisation. Ce risque a été décrit dans un cas clinique issu d'une étude du programme de développement où un patient avait reçu une dose de 0,5 mg/kg de sugammadex 42 min après une dose de 0,9 mg/kg de rocuronium, correspondant à un CPT égal à 1 [40]. Alors que dans les minutes suivant l'administration du sugammadex, le TdQ atteignait une valeur de 0,6, un phénomène de recurarisation a été observé avec un TdQ revenant aux alentours de 0,25 dans les 10 min suivantes. Ce n'est que plus de 40 min plus tard que le TdQ avait franchi le seuil de 0,9. L'hypothèse expliquant cet effet « rebond » du rocuronium pourrait être la suivante. Après l'administration du sugammadex, la concentration libre de rocuronium dans le compartiment central diminue rapidement responsable d'un transfert de ce produit du compartiment effet (la jonction neuromusculaire) et des compartiments périphériques (modèle à trois compartiments) vers le compartiment central en suivant le gradient de concentration. Ceci concourt à la levée rapide du bloc neuromusculaire. Si la concentration plasmatique du sugammadex (dont le secteur de distribution est vasculaire) est faible, les molécules libres du rocuronium issues de la redistribution ne pourront pas être encapsulées. Ainsi, toujours suivant le gradient de concentration, ces molécules peuvent retourner vers le compartiment effet (jonction neuromusculaire), expliquant la recurarisation. Ce phénomène de rebond de curarisation illustre l'importance du monitoring instrumental du degré de la curarisation au moment de l'injection du sugammadex afin de déterminer la juste dose à administrer mais également pour confirmer l'absence d'un bloc résiduel (TdQ > 0,9) après l'injection [18].

Indications retenues à ce jour

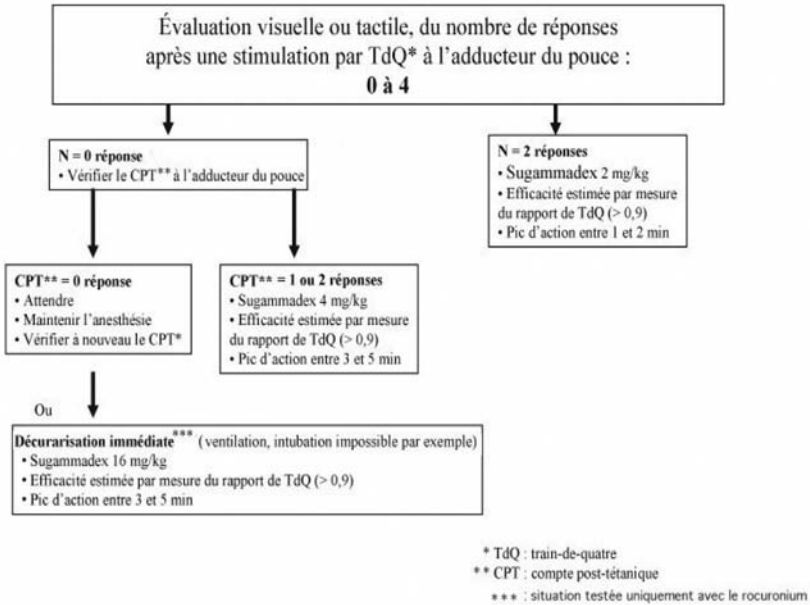
Décurarisation d'un bloc modéré

Dans cette indication, le degré du bloc neuromusculaire au moment de la décurarisation correspond à la réapparition de deux réponses au train de quatre à l'adducteur du pouce (ce critère est celui communément utilisé lorsque la néostigmine est utilisée). Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est suffisante pour obtenir un TdQ > 0,9 en moins de 3 min.

Décurarisation d'un bloc profond

Le degré du bloc au moment de la décurarisation correspond alors à une ou deux réponses au CPT. Un tel bloc est fréquent à la fin d'une intervention sous coelioscopie quelle qu'en soit la nature. La dose de sugammadex est alors plus importante, de l'ordre de 4 mg/kg, permettant d'obtenir un TdQ > 0,9 en moins de 5 min.

Figure 4. Décurarisation pharmacologique avec le sugammadex (possible uniquement avec le vécuronium ou le rocuronium).



Décurarisation immédiate

Il s'agit ici de décurariser très tôt, un bloc très profond, devant une intubation impossible non prévue associée à une impossibilité de ventiler au masque facial. La dose de sugammadex doit être adaptée à la dose de rocuronium administrée pour l'intubation et surtout sur le délai entre l'injection du rocuronium et celle du sugammadex (3, 5 ou 15 min). Si ce délai est court (3 min), la dose de sugammadex est comprise entre 12 et 16 mg/kg. Après un délai de 5 min, 8 à 12 mg/kg de sugammadex semblent suffire pour obtenir un TdQ > 0,9 en moins de 5 min. Le *tableau 4* résume ces données.

Le sugammadex est-il une alternative à la succinylcholine ?

Une indication supplémentaire pourrait être aussi discutée. Celle-ci serait une solution alternative à la succinylcholine grâce à une séquence rocuronium 1,2 mg/kg suivi 3 min plus tard par une dose de 16 mg/kg de sugammadex. Cette proposition pourrait être intéressante en cas de contre-indication absolue à l'utilisation de la succinylcholine. Une étude récente a exploré ce principe [41]. Cent dix patients ont été répartis en deux groupes : l'un recevant 1,0 mg/kg de succinylcholine ($n = 55$) et l'autre du rocuronium (1,2 mg/kg) suivi 3 min plus tard par 16 mg/kg de sugammadex. Le délai entre l'injection du curare et l'obtention d'un rapport T1/T0 à 0,1 était significativement plus court avec l'association rocuronium + sugammadex ($4,4 \pm 0,7$ min) par rapport à la succinylcholine ($7,1 \pm 1,6$ min, moyenne \pm ET). De même, le délai pour obtenir un rapport T1/T0 à 0,9 était significativement plus court après rocuronium + sugammadex ($6,2 \pm 1,8$ min) qu'après succinylcholine ($10,9 \pm 2,4$ min). L'utilisation du rapport T1/T0 dans cet essai comme mesure principale est justifiée par le fait qu'avec la succinylcholine il n'est pas possible de déterminer un rapport de TdQ (bloc dépolarisant). Une proposition d'algorithme pour la pratique de la décurarisation pharmacologique avec le sugammadex est présentée en *figure 4*.

Tableau 4.

Dose du sugammadex pour lever un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium, selon le degré du bloc au moment de l'injection ou du délai entre l'injection du rocuronium et celle du sugammadex. La dose est déterminée pour obtenir un rapport TdQ > 0,9 en moins de 5 min.

	Dose (mg/kg)
Degré du bloc à l'injection de sugammadex	
T2 (bloc modéré après rocuronium ou vécuronium)	2
CPT 1-2 (bloc profond après rocuronium ou vécuronium)	4
Délai entre l'injection du rocuronium (seul curare testé dans cette situation) et celle du sugammadex (décurarisation immédiate)	
3 min	12 à 16
5 à 15 min	8 à 12

T2 : réapparition de la deuxième réponse au TdQ à l'adducteur du pouce ; CPT 1-2 : apparition de 1 à 2 réponses au compte post-tétanique à l'adducteur du pouce.

Quel curare en cas de reprise chirurgicale très précoce après administration de sugammadex ?

Comme cela a été expliqué ci-dessus, le sugammadex n'est efficace qu'avec les curares stéroïdiens. Ainsi, s'il fallait curariser de nouveau un patient (reprise chirurgicale) quelques heures après l'administration du sugammadex, l'atracurium, le cisatracurium ou la succinylcholine pourraient être proposées. À l'heure actuelle, aucune donnée ne permet de statuer sur le délai à attendre pour qu'une nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium induise un effet curarisant habituel quand du sugammadex a été préalablement administré.

Ainsi, les pratiques anesthésiques pourraient être modifiées avec la mise à disposition du sugammadex. Les anesthésistes ne devraient plus craindre de pratiquer des réinjections de curares non dépolarisants en cas de curarisation insuffisante même en étant proche de la fin de l'intervention, ce qui pourrait faciliter la réalisation du geste chirurgical en particulier la fermeture d'une paroi abdominale ou la fin d'une cœlioscopie. La curarisation devenant plus facile et plus rapide à lever à la fin de l'anesthésie, il ne devrait plus y avoir de patient porteur d'une curarisation résiduelle en SSPI, avec toutes les conséquences que cela entraîne en termes de prolongation de la durée de passage en SSPI, de morbidité ou de mortalité postopératoire. De plus le sugammadex permet d'éviter les effets secondaires de l'association néostigmine-atropine.

Conclusion

Les indications d'utilisation du flumazénil ou de la naloxone sont rares en anesthésie, en raison de la courte durée de l'antagonisation pour ces deux molécules et du risque

d'accidents rares, mais graves lors de l'administration de naloxone. En revanche, le recours à la décurarisation pharmacologique en fin d'intervention doit être d'indications larges. Quel que soit le médicament choisi, néostigmine ou sugammadex, leur administration doit être guidée par les informations tirées du monitoring instrumental de la curarisation. Les propriétés pharmacologiques du sugammadex et les résultats des études de phase II et III sont prometteurs. Sa vitesse d'action et sa capacité à lever une curarisation quelle que soit la profondeur devrait modifier les pratiques. À la différence de la néostigmine, il n'est plus nécessaire d'attendre un début de décurarisation spontanée significatif pour lever le bloc neuromusculaire, ce qui devrait raccourcir les délais de réveil des patients au bloc opératoire. Enfin, la proportion de patient transférés en SSPI encore partiellement curarisés avec tous les risques que cela comporte devrait diminuer. La contrainte liée à l'utilisation du sugammadex reste notamment l'obligation d'utiliser un curare non dépolarisant stéroïdien : le vécuronium ou le rocuronium. Bien entendu comme pour toute introduction de nouvelle molécule chez l'homme, et ce quelle que soit la qualité des études cliniques dont l'objectif principal est de démontrer l'efficacité, il est nécessaire d'attendre une utilisation très large, en situation réelle, avant de conclure sur la sécurité d'emploi du sugammadex.

Références

- 1 Blouin RT, Conard PF, Perreault S, et al. The effect of flumazenil on midazolam-induced depression of the ventilatory response to hypoxia during isohypercarbia. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 635-41.
- 2 Spivey WH. Flumazenil and seizures : analysis of 43 cases. *Clin Ther* 1992 ; 14 : 292-305
- 3 Massanari M, Novitsky J, Reinstein LJ. Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. *Clin Pediatr (Phila)* 1997 ; 36 : 681-4.
- 4 Samson Y, Hantraye P, Baron JC, et al. Kinetics and displacement of [11C] RO 15-1788, a benzodiazepine antagonist, studied in human brain in vivo by positron tomography. *Eur J Pharmacol* 1985 ; 110 : 247-51.
- 5 Sage DJ, Close A, Boas RA. Reversal of midazolam sedation with anaxate. *Br J Anaesth* 1987 ; 59 : 459-64.
- 6 Philip BK, Simpson TH, Hauch MA, et al. Flumazenil reverses sedation after midazolam-induced general anesthesia in ambulatory surgery patients. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 371-6.
- 7 Rodrigo MR, Chan L, Hui E. Flumazenil reversal of conscious sedation for minor oral surgery. *Anaesth Intensive Care* 1992 ; 20 : 174-6.
- 8 Koscielniak-Nielsen ZJ, Stens-Pedersen HL, et al. Midazolam-flumazenil versus propofol anaesthesia for scoliosis surgery with wake-up tests. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 ; 42 : 111-6.
- 9 Devillers JP, Boisserie F, Laulin JP, et al. Simultaneous activation of spinal antioioid system (neuropeptide FF) and pain facilitatory circuitry by stimulation of opioid receptors in rats. *Brain Res* 1995 ; 700 (1-2) : 173-81.
- 10 Glass PS, Jhaveri RM, Smith LR. Comparison of potency and duration of action of nalmefene and naloxone. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 536-41.
- 11 Mills CA, Flacke JW, Miller JD, et al. Cardiovascular effects of fentanyl reversal by naloxone at varying arterial carbon dioxide tensions in dogs. *Anesth Analg* 1988 ; 67 : 730-6.
- 12 Partridge BL, Ward CF. Pulmonary edema following low-dose naloxone administration. *Anesthesiology* 1986 ; 65 : 709-10.
- 13 Just B, Delva E, Camus Y, et al. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 60-4.
- 14 Gueneron JP, Ecoffey C, Carli P, et al. Effect of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after epidural fentanyl. *Anesth Analg* 1988 ; 67 : 35-8.
- 15 Tesson B, Bigot-Viale A, Vigue JP, et al. Interférences entre la naltrexone, un antagoniste des morphiniques, et les morphiniques administrés pendant une anesthésie générale. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999 ; 18 : 230-2.
- 16 Joshi GP, Duffy L, Chehade J, et al. Effects of prophylactic nalmefene on the incidence of morphine-related side effects in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1007-11.
- 17 Motamed C, Bourgain JL. Computerized recording of neuromuscular monitoring and the risk of residual paralysis at the time of extubation. *J Clin Monit Comput* 2008 ; 22 : 315-8.

- 18 Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al : Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 389-98.
- 19 Kirkegaard H, Heier T, Caldwell J. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002 ; 96 : 45-50.
- 20 Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four of 2 : should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 102-6
- 21 Tramèr MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block : effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 379-86.
- 22 Heier T, Caldwell J, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 815-9.
- 23 Morita T, Kurosaki D, Tsukagoshi H, et al. Inadequate of vecuronium-induced neuromuscular block by neostigmine during sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 1175-80.
- 24 Rupp SM, McChristian JW, Miller RD, et al. Neostigmine and edrophonium antagonism of varying intensity neuromuscular blockade during atracurium, pancuronium, or vecuronium. *Anesthesiology* 1986 ; 64 : 711-7.
- 25 Adam JM, Bennett DJ, Bom A, 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.
- 26 Epemolu O, Bom A, Hope F, et al. 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.
- 27 Bom A, Bradley M, Cameron K, 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.
- 28 de Boer HD, Van Egmond J, van de PF, et al. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized rhesus monkey. *Br J Anaesth* 2006 ; 96 : 473-9.
- 29 Sacan O, White PF, Tufanogullari B, et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade : a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 569-74.
- 30 Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex. A randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008 ; 816-24.
- 31 Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 283-8.
- 32 de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 239-44.
- 33 Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 188-97
- 34 Groudine SB, Soto R, Lien C, et al. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anaesth Analg* 2007 ; 104 : 555-62
- 35 Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys mmRF, 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.
- 36 Gijzenbergh F, Ramaen S, Houwing N, et al. First human exposure of ORG 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 695-703.
- 37 Staals IM, Snoeck mmJ, Driessen JJ, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008 ; 101 : 492-7.
- 38 Miller RD. Sugammadex : an opportunity to change the practice of anesthesiology? [editorial] *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 477-8.
- 39 Naguib M. Sugammadex : another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 575-81.
- 40 Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, et al. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 582-4.

- 41 Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium : a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 1020-5.