

Mise au point sur les moniteurs de « curarisation »

Dr d' Hollander A.A., Professeur AES, Service d'Anesthésiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

Introduction

1. Aspects phénoménologiques de « la curarisation »

- 1.1. La « curarisation » et sa mesure : un concept de type interprétatif
- 1.2. Stabilité du fonctionnement de la jonction neuromusculaire
- 1.3. Interprétation des mesures de suivi dans un contexte clinique non limité à l'administration de curares.

2. Exploration du suivi d'une « curarisation » en anesthésie

- 2.1. Tests avant l'administration d'un curare.
- 2.2. Suivi de l'administration d'un curare en anesthésie
 - 2.2.1. Suivi de l'administration d'un curare mesurée avec une ou plusieurs stimulations données
 - 2.2.2. Suivi de l'administration d'un curare sur un ou plusieurs muscles

3. Références professionnelles pour la pratique du suivi d'une « curarisation »

- 3.1 Installation correcte du dispositif de mesure
- 3.2 Prise de mesures avant l'administration du curare
- 3.3 Contrôle de la température centrale et périphérique

4. Comparaisons de la sensibilité de mesures vs les observations cliniques après stimulation.

- 4.1. Phase de curarisation entretenue
- 4.2. Phase de curarisation au décours

5. Comparaisons des mesures issues de diverses méthodologies de monitoring

- 5.1.1 Comparaison MMG vs EMG
- 5.1.2 Comparaison MMG vs AMG
- 5.1.3 Comparaison EMG vs AMG
- 5.1.4 Comparaison MMG vs phonomyographie (PMG)
- 5.1.5 Comparaison MMG vs compressomyographie

6. Propositions de règles pratiques pour encadrer le contrôle du suivi de la curarisation

7. Conclusions

L'utilisation de molécules curarisantes en cours de procédures de soins reste une pratique courante pour les acteurs du domaine de l'anesthésie-réanimation. L'administration de ces molécules, dont la spécificité stéréo-chimique a été sélectionnée pour bloquer certains types de récepteurs nicotinerigiques présents en grande densité dans la synapse neuromusculaire, est suivie d'effets d'intensités variables pouvant aller de troubles mineurs – défauts d'accommodation[1], difficulté de déglutition[2],... jusqu'à la détresse respiratoire aiguë[3, 4]. De par la puissance de ces molécules et souvent de l'interférence de facteurs extérieurs péjorants, restent encore décrits différents types de morbidités observées au décours d'anesthésies générales pourtant contrôlées par des praticiens éduqués et spécialisés [3-6].

Ces faits épidémiologiques graves traduisent la non optimisation de nos pratiques actuelles, même encadrées par quelques textes professionnels de référence. [7, 8]

Pour objectiver, durant nos actes de soins, la bonne utilisation de ces molécules et contrôler leur action sur la jonction neuromusculaire, différents outils commerciaux – moniteurs- furent ou sont encore proposés voir ci-dessous TABLEAU 1.

TABLEAU 1. Dispositifs de suivi des effets d'une exposition à un curare

Nom utilisé dans la littérature médicale	Type de mesures	Ref
Myograph 2000®	MMG	[9]
M-NMT® (Datex)	MMG	[10]
Relaxometer®	MMG	[11]
Adductor pollicis Monitor®	MMG	[12]
Compressomyograph	MMG	[13]
Relaxograph ®	EMG	[14]
E-NMT ® (Datex)	EMG	[15]
Mustimeg®	EMG	[16]
Accelograph®	AMG	[17]
Mini-Accelograph®	AMG	[18]
TOF-Guard®	AMG	[19]
TOF-Watch® TOF –Watch S® TOF – Watch SX®	AMG	[20]
ParaGraph®	AMG	[21]
Phonomyogramme	PMG	[22, 23]

MMG : mécanomyographie

EMG : électromyographie

AMG : accéléromyographie

PMG : phonomyographie

Les grandeurs physiques mesurées par tous ces dispositifs de monitoring sont diverses et parfois sans liaison directe avec la description d'une force – voir TABLEAU 2.

TABLEAU 2 Grandeurs physiques mesurées pour une activité musculaire

Grandeurs physiques mesurées lors d'une activité musculaire	
Isométrique	Isotonique

Force Pression	dF/dt $d(F/l^2)/dt$	Travail Accélération	$dF.dl /dt$ $d(dl/dt)/dt$
EMG	dmV/dt	EMG	dmV/dt
Bruit	ddb/dt	Bruit	ddb/dt

F : force, l : longueur, mV : millivolt : db : décibels

Devant la diversité de cette panoplie de moyens de mesure, de spécificité et de sensibilité non comparables, il importe, par priorité, de mettre en liaison différents aspects de nos connaissances professionnelles allant de la phénoménologie des d'observations, aux limites des techniques déployées et même de renforcer les sémantiques utilisées. L'analyse de ces différents segments de notre culture professionnelle est nécessaire pour expliciter certaines des limites de nos pratiques actuelles à décrire une « curarisation ».

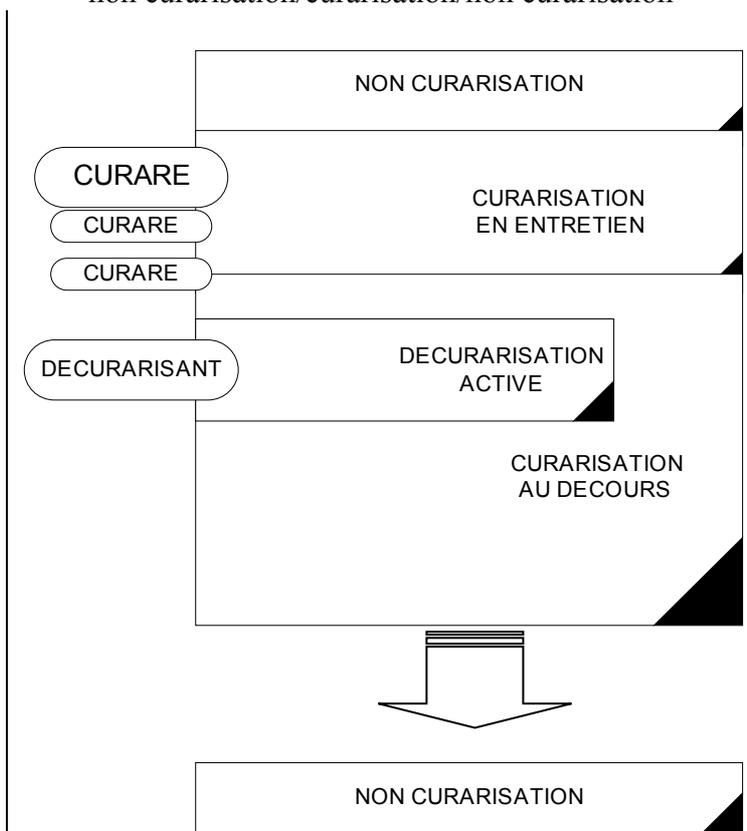
1. Aspects phénoménologiques de « la curarisation »

1.1. La « curarisation » et sa mesure : un concept de type interprétatif

Pour respecter une logique scientifique d'objectivation spécifique d'un phénomène, un concept de monitoring spécifique de la « curarisation » impliquerait des mesures directes de l'action des molécules de curares dans la jonction neuromusculaire qui pourraient procurer des aspects pharmacodynamiques spécifiques, comme, *par expl*: la fraction de récepteurs nicotinergiques bloqués dans un site donné.

En effet, à l'état initial normal - en l'absence de curares - tous les récepteurs fonctionnels pré- et post- synaptiques sont considérés comme normalement actifs. Cet état peut se définir comme la « non curarisation » initiale. L'administration de curares va provoquer une occupation et une inactivation progressive des récepteurs présents, atteindre rapidement un maximum et puis, va évoluer en fonction des réinjections. Cette partie sera nommée la « curarisation en entretien ». En l'absence de ré-administration, la « curarisation » va diminuer plus ou moins lentement ; le phénomène entre alors dans sa phase de « curarisation au décours ».

Fig1 Description schématiques des transitions : non curarisation/curarisation/non curarisation



Si une action pharmacologique de réversion de la « curarisation » est effectuée, sera évoquée une phase de « décurarisation active ». Par définition, le retour à l'état initial – absence de blocage de récepteurs- sera à nouveau un état de « non curarisation ». Ces transitions sont schématisées dans la Fig 1.

Cette description illustre notre vocabulaire clinique d'action de « curarisation » c'est-à-dire exposition à un curare. Cette action passe par les nécessaires transitions : non curarisation / curarisation / non curarisation. Cette séquence n'est pas bien ancrée dans nos représentations intellectuelles actuelles. En effet, celles-ci ne sont construites sur l'interprétation de diverses mesures d'activités fonctionnelles – force, déplacement, accélération, potentiel de surface, bruit- de muscles striés activés indirectement par des moyens

artificiels – applications transcutanées de courants électriques voire plus rarement de champs magnétiques. Ce contexte nous fait donc parler actuellement de la « curarisation » et de son évolution dans le temps par le seul biais d'interprétations de mesures d'effets. Effets qui sont, par essence, non spécifiques et sans liaisons simples –proportionnelles - avec le phénomène en cours : l'inactivation des récepteurs nicotinergiques synaptiques.

Les meilleures représentations reliant force résiduelle et « curarisation » estimée par calcul du taux d'occupation des récepteurs post-synaptiques apparaissent dans des travaux expérimentaux déjà anciens[24-27]. Ces travaux montrent bien que différents types de stimulation – ST, TOF, stimulations téaniques à 30, 100 et 200Hz - parviennent à mieux documenter le phénomène de « curarisation » surtout lorsqu'est à définir avec un rien de finesse la phase : « curarisation au décours » pour des raisons évidentes de sécurité des pratiques. Le tableau 3 illustre la sensibilité de différents tests de stimulation indirectes – ST, TOF, RF 30,100, 200 HZ pour détecter le « taux d'occupation des récepteurs post-synaptiques » résiduel permettant la récupération de la force initiale enregistrée pour chaque test. Ces données indiquent clairement que :

1) même le plus performant de ces tests ne pourrait indiquer le retour à une « non curarisation » – définie comme une situation où 100% de récepteurs sont fonctionnels.

	% de récepteurs post-synaptiques fonctionnels	Ref
ST	20-25	[25]
TOF	25-30	
30 Hz §	20-25	
100 Hz§	50	
200 Hz§	70	

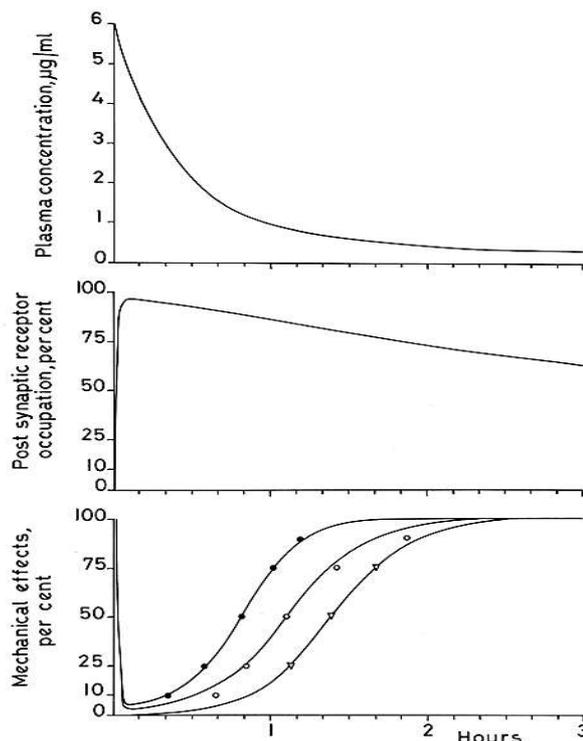
ST : « single twitch », stimulation isolée répétée à 0.1Hz ; TOF : « train of four », train de quatre ;
§ : stimulation téanique durant 5 sec

2) l'absence de gain en information sur l'état de la curarisation qui serait gagnée par un contrôle basé sur une stimulation à fréquence téanisante limitée (30 Hz, par exemple).

Des études cliniques, permettant la représentation de l'évolution du taux d'occupation des récepteurs dans le temps en parallèle avec les paramètres issus de divers modes de stimulation, sont venues confirmer tout le parti à tirer de l'usage de différents types de stimulation – ST, TOF, 100Hz - pour illustrer les effets observés

-strictement stimulations dépendants – durant une « curarisation » [28, 29]. La Fig 2 illustre ce type d'observation.

Fig 2. Illustration des effets mécaniques - ST, TOF, 100Hz - suivants l'administration unique d'un curare d'après d' Hollander et al. [28]



Dans le dispositif schématisé par cette figure et représentant une administration unique de curare, 5 variables sont identifiables : la concentration plasmatique (partie supérieure), le taux d'occupation des récepteurs post-synaptiques (partie moyenne) et trois fonctions calculées à partir de mesures de forces mécaniques stimulations dépendantes (partie inférieure). La première fonction à récupérer est due à la stimulation par ST (single twitch – cercle plein), vient ensuite la fonction due à la stimulation par TOF (train de quatre : cercle ouvert). La dernière fonction à récupérer est celle liée à la stimulation à 100Hz (triangle ouvert).

De ces données, il devient évident :

- 1) que les évolutions différentes des fonctions mécaniques stimulations dépendantes décrivent toutes un unique phénomène de « curarisation » -illustré au mieux par le tracé de la partie moyenne.
- 2) que les paramètres choisis n'ont pas la même sensibilité pour décrire le phénomène unique en cours, puisqu'ils ne récupèrent pas tous à la même vitesse.
- 3) que parmi les 3 paramètres explorés, le paramètre retournant vers l'état initial en dernier lieu – 100Hz- possède la sensibilité la meilleure pour décrire les derniers stades d'une phase de « curarisation au décours ».

A l'utilisation d'un instrument de monitoring donné, est nécessairement liée la sensibilité des mesures mises à notre disposition par celui-ci pour décrire la « curarisation ». Dans le cas d'un monitoring accélérométrique type, toute l'information servant à construire notre représentation mentale du suivi de l'application d'un curare se réduit à une seule donnée sans dimension : la valeur du rapport de la quatrième sur la première accélération maximale positive de la phalange d'un pouce dont l'activité est provoquée uniquement par une stimulation par train de quatre [17]. Ce genre de montage cognitif monodimensionnel explorera donc le fonctionnement de la plaque motrice et décrira la « curarisation » sur un seul paramètre, exprimé de surcroît par une valeur sans dimension. L'option de garantir la qualité de nos pratiques dans ces conditions emprunte une voie peu sûre puisque définie par une variable à sensibilité réduite avérée. La littérature récente expérimentale et clinique, atteste déjà les limites de cette position lorsque la détermination de niveaux de curarisation résiduelle non accidentogènes est souhaitée. [3, 4, 30, 31]

Il faut reconnaître également qu'avec les signaux enregistrés, de nombreux paramètres calculés sont envisageables [32] et que les sensibilités de ceux-ci pour décrire la curarisation au décours ne sont pas similaires. [33]

1.2. Stabilité du fonctionnement de la jonction neuromusculaire explorée

Dans des conditions physiologiques de l'adulte, le fonctionnement de la jonction neuromusculaire, hors exposition aux curares, peut être considéré comme stable car il existe une dynamique de régulation physiologique impliquant des boucles de contrôle d'états entre neurone moteur, neurones afférents au niveau médullaire et muscles striés. Ces boucles de contrôle, assurant la constance du cytosquelette, la synthèse et la translocation de tous les organites nécessaires à la différenciation et à la stabilisation de la synapse neuromusculaire, reposent sur des phénomènes à demi-vies de plusieurs jours. [34-39]. Pour la majorité des anesthésies, ne dépassant pas les quelques heures, le problème de la stabilité des structures de la jonction neuromusculaire ne se pose donc pas. Restera néanmoins à contrôler ou à assumer en cours d'anesthésie, que certains aspects de la physiologie du muscle monitoré (température, perfusion locale, équilibre ionique dans les normes, ...) restent elles aussi stables.

Il n'en est pas de même dans certaines situations physiopathologiques de longue durée pouvant installer un autre mode de fonctionnement de la jonction neuromusculaire et une altération profonde de la physiologie musculaire [40].

1.3 Interprétation des mesures de suivi dans un contexte clinique non limité à l'administration de curares.

Après l'administration d'un curare, l'évolution des résultats observés risque d'être entièrement mise sur le compte des effets spécifiques de ce type de molécule alors que d'autres facteurs pharmacologiques –halogénés[41], anesthésiques locaux, anti-arythmiques[42], antibiotiques, stéroïdes[43]... ou physiologiques – hypothermie[44, 45], hypocalcémie, ... hors contexte d'exposition aux curares peuvent altérer directement les paramètres observés.

2. Exploration du suivi d'une « curarisation » en anesthésie

L'exploration du suivi d'une « curarisation » en anesthésie semble avoir vu ses débuts vers les années 1955-60 alors que les praticiens avaient à s'interroger sur la nature des apnées de longue durée observées en fin d'une anesthésie comportant l'administration d'un curare.[46] A cette occasion, les méthodes diagnostiques étaient basées sur les seules observations cliniques : réactions musculaires induites par des stimulations électriques prédéfinies produisant soit un mouvement bref de faible amplitude, soit une contracture perdurant le temps du maintien de la stimulation.[47] Par après, sont venus les dispositifs d'enregistrement isolés [9, 12] suivi ensuite de modules à insérer dans les moniteurs physiologiques d'anesthésie. En plus de 50 ans, cette évolution de nos pratiques permet de passer d'un mode purement réactif - suivi exceptionnel en post-incident - à une méthode prospective de contrôle de suivi des effets en cours d'administration voire même de recueil de valeurs pré-administration. Cette évolution décrit bien la direction des démarches professionnelles privilégiant l'objectivation et le suivi des effets de nos pratiques.

2.1. Tests de la jonction neuromusculaire avant l'administration d'un curare.

Chez le sujet conscient, deux types de mesures peuvent être réalisées : celles dépendantes de la conscience et du contrôle du sujet et celles, qui à l'opposé, seront indépendantes de sa conscience et de son contrôle.

La mesure de la force maximale volontaire d'un groupe musculaire donné est représentative des mesures dépendantes de la conscience et du contrôle du sujet. Les valeurs recueillies sont généralement bien reproductibles au cours du temps. Le phénomène physiologique de fatigue est clairement établi pour les contractions isométriques. Néanmoins, ce degré de fatigue est largement dépendant de facteurs centraux même chez le volontaire sain, concerné, motivé et non prémédiqué [48, 49]. Ce test est donc indicatif d'un niveau de force donné mais non de la performance maximale des seuls effecteurs périphériques intéressant la « curarisation » : le nerf moteur et le muscle.

Indépendants de la conscience et du contrôle du sujet et plus centrés sur la problématique du suivi de la « curarisation », figurent diverses stimulations bien connues des anesthésistes, comme : stimulations répétées à 0.1Hz, train de quatre à 2Hz ou les stimulations à fréquences « téтанisantes » ->20 Hz- produisant une contracture durant le temps de la stimulation. Le Tableau 4 illustre la panoplie des tests de stimulations cités dans des études cliniques sur patients anesthésiés ainsi que leurs années d'introduction dans notre littérature professionnelle.

TABLEAU 4. Tests de stimulations appliqués sur patients anesthésiés

Stimulations utilisées	Effets observés	Année	Ref
ST répétée actuellement toutes les 10 sec	Contraction unique non téтанisée	1958	[46]
30 Hz	Contraction téтанisée	1965	[50]
25 - 50 -100-200Hz généralement maintenue pendant 5 sec	Contraction téтанisée	1969	[32]
TOF répétée généralement toutes les 15 sec	Train de 4 contractions non téтанisées à 2Hz de fréquence	1970	[51]
PTC	Contractions non téтанisées uniques répétées toutes les secondes pendant 15 secondes	1981	[52]
DBS	Train de 2 contractions de type téтанisées séparées par 750 msec obtenues à 50 Hz	1988	[53]
Trains séparés de stimulations téтанiques	Contractions téтанisées obtenues à des fréquences comprises entre 10 et 80 Hz	2007	[30]

Chez l'adulte, les forces produites par ces divers modes de stimulation, avant la prise d'effets d'un curare, appartiennent à des plages de mesures assez différentes- quelques centaines de grammes pour une stimulation par stimulations répétées à 0.1Hz ou par train de quatre à plusieurs

kilos pour les stimulations tétanisantes [42]. La force maximale développée par différentes fréquences tétanisantes n'est pas, pour des durées courtes de 5 sec, très différente quel que soit les fréquences de stimulation utilisées. Avec cette panoplie de tests de stimulations, différentes plages de force peuvent être explorées à différents étapes du cycle de la « curarisation ». Pour accroître l'efficacité et la qualité de nos pratiques dans ces objectifs de sécurité, il pourrait être utile de sélectionner les types de stimulations les plus pertinentes pour chaque domaine de force considéré et les plus sensibles pour chacune des phases d'une curarisation. Le TABLEAU 5 propose une utilisation rationalisée des stimulations nécessaires à explorer les différentes transitions d'une « curarisation ».

TABLEAU 5 Stimulations utilisables et domaines de force explorés pour expliciter le suivi d'une « curarisation »

Monitoring de l'exposition à un curare	Stimulations utilisables
Mesures de « non curarisation » initiale	
Domaine de force < 2 kg #	ST, TOF, DBS
Domaine de force > 2 kg	50-100 Hz, 5 sec
Mesures de « curarisation en entretien »	
Domaine de force < 2 kg	ST, TOF, PTC
Mesures de « curarisation au décours »	
Domaine de force < 2 kg	ST, TOF, DBS
Domaine de force > 2 kg	50-100 Hz, 5 sec

valeurs de référence pour l'adulte, PTC : post-tetanic count, DBS : double burst stimulation, TOF : train of four, ST : single twitch.

Le tableau 6 illustre les types de dispositifs de suivi de curarisation compatibles avec différents types de stimulations. Les stimulations explorant le domaine des forces > à 2 Kg sont représentés sur fond grisé.

TABLEAU 6 Types de stimulation compatibles avec les dispositifs de suivi des effets d'une exposition à un curare

Nom utilisé dans la littérature médicale	Types de stimulation				
	TOF	PTC	DBS	50 Hz	100 Hz
Myograph 2000®	+	+	+	+	
Adductor pollicis Monitor®	+	+	+	+	+
M-NMT®	+				
Relaxometer®	+	+	+	+	+
Compressomyograph	+				
Deltatrac®	+				
E-NMT®	+				
Mustimeg®	+				+
Accelograph®	+				
Mini-Accelograph®	+				
TOF-Guard®	+				
TOF-Watch®	+				
ParaGraph®	+				
Phonomyogramme	+				

TOF : train of four ; PTC : Posttetanic count; DBS: double burst stimulation; 50 et 100 Hz : stimulations tétaniques

2.2. Suivi de l'administration d'un curare en anesthésie

2.2.1. Suivi de l'administration d'un curare mesurée avec une ou plusieurs stimulations données

Pour un temps donné et donc une concentration de curare donnée, l'utilisation de trains de stimulation différents sur le même type de préparation va régulièrement résulter en valeurs différentes [28]. Si un effet observé est synonyme d'un niveau de paralysie donné, comment parler correctement de tous les états de « curarisation » par un paramètre unique alors que, sur la même préparation, une valeur différente peut être observée pour une stimulation différente ? Il apparaît clairement que les formulations de description de la « curarisation » à toutes ces phases par un seul paramètre peuvent rencontrer de sévères limites méthodologiques. Même si la versatilité du mode de stimulation par TOF pour nos pratiques est à souligner, il ne faudrait pas négliger la sensibilité meilleure d'autres stimulations pour l'objectivation de niveaux de curarisation résiduelle non incidentogènes.

2.2.2. Suivi de l'administration d'un curare sur un ou plusieurs muscles

Il est bien connu que la sensibilité aux curares de différents muscles n'est pas uniformément distribuée[54]. Cette propriété particulière des muscles striés, établie de longue date, est confortée par des données expérimentales touchant de nombreuses espèces animales et des mesures cliniques issues de volontaires conscients ou de patients sous anesthésie. Dans notre spécialité médicale, en se basant sur les données recueillies actuellement, un classement en 3 catégories de résistances aux curares peut être proposé. – voir Tableau 7. En conséquence, le paramètre descripteur d'un niveau de paralysie mesuré, à un moment donné, sur un muscle périphérique déterminé ne sera pas utilisable, sauf nouvelle interprétation, pour décrire le niveau de paralysie de muscles possédant un autre type de sensibilité aux curares.

TABLEAU 7. Proposition de classement catégoriel de la résistance musculaire à l'exposition aux curares non dépolarisants

Catégories	Muscle ou groupes musculaires
Plus-résistants	Diaphragme Adducteur du larynx Sourcilier Orbiculaire de l'œil Muscles « expiratoires » de la paroi abdominale
Normo-résistants	Adducteur du pouce Abducteur du petit doigt Premier interosseux palmaire
Moins-résistants	Hyoglosse Masséter Muscles dilatateurs « inspiratoires » du pharynx

3. Références professionnelles pour la pratique du suivi d'une « curarisation »

Les documents de références des sociétés scientifiques et professionnelles de notre spécialité renseignent généralement que des dispositifs particuliers -stimulateurs nerveux périphériques ou moniteurs de « curarisation » - doivent être utilisés dès qu'un patient est exposé à un curare. Actuellement, il n'existe pas d'éléments contraignants pour l'utilisation obligatoire de moniteurs. Cet état de l'art résulte probablement de la difficulté de relier la qualité des informations recueillies par les différents dispositifs existants et l'importance des gains sécuritaires liés par leur emploi.

Il faut admettre que le seul gain sécuritaire démontré récemment réside, pour la période de la post-extubation immédiate, en la diminution des fréquences des épisodes de pulse oxymétrie < 90% et des problèmes respiratoires critiques détectés cliniquement. [4]

3.1 Installation correcte du dispositif de mesure

Il est clair que l'installation d'un dispositif doit être conforme à son mode d'utilisation optimal pour chaque patient mis au contact d'un curare. En plus de directives commerciales accompagnant les dispositifs utilisés, certaines dispositions issues de consensus d'experts peuvent être considérées avec intérêt pour encadrer une pratique professionnelle de qualité[55, 56]. Le

positionnement correct des électrodes de stimulation et un réglage utile de l'intensité de stimulation sont des pré-requis incontournables. De même, un positionnement stable de la main et particulièrement du pouce doit être assuré pour garantir une certaine stabilité des paramètres fournis. [11, 12, 20, 57, 58]

3.2 Prise de mesures avant l'administration du curare

Pour des raisons logiques et sécuritaires, le contrôle du bon fonctionnement du monitoring et de la réactivité du groupe musculaire observé doit se faire avant l'administration initiale du curare. Cette pratique est en plus strictement indispensable pour les dispositifs disposant d'un algorithme de sélection du courant de stimulation supraliminaire[56, 59]. En plus, pour les dispositifs fournissant des valeurs absolues- monitoring par mécanographie ou par électromyographie- recueillir les valeurs initiales pour un ou divers trains de stimulations permet d'avoir une documentation utile sur les qualités contractiles en phase de non curarisation vu la variabilité de ces mesures entre individus.

3.3 Stabilisation des mesures avant l'administration du curare

Il est impossible d'avoir des mesures initiales stables pour des stimulations répétées à basses fréquences- ST ou TOF. Les variations de ce type de réponses peuvent être extrêmement importantes (circa 50% en 20 min) et aussi très variables entre individus[60]. Par contre, la stabilisation de mesures MMG pour des stimulations par TOF peut être assurée par l'application unique d'une stimulation tétanique – 50 Hz, 5sec- avant le lancement de la stimulation par TOF[60].

3.3 Contrôle de la température centrale et périphérique

Pour ne pas péjorer le fonctionnement de la préparation nerf-muscle observée et venir de façon non spécifique influencer les mesures du suivi de curarisation, le maintien de la température centrale $> 35.2^{\circ}\text{C}$ [rectale, vésicale, oesophagienne, oro-pharyngée, tympanique] et de la température cutanée dans la région du muscle observé $> 32.0^{\circ}\text{C}$ sont décrits comme critiques[45, 55, 61-63].

4. Comparaisons de la sensibilité de mesures vs les observations cliniques après stimulation.

Cet aspect de nos pratiques reste posé car l'emploi de systèmes de monitorages semble rester minoritaire alors que l'usage des stimulateurs périphériques aurait tendance à s'établir.[64, 65]

4.1. Phase de curarisation entretenue

Pour des niveaux de paralysie cliniques prononcés, la sensibilité des dispositifs de monitorages à comparer à l'observation clinique peut parfois poser question. En pédiatrie, dans une comparaison TOF AMG vs TOF observation clinique, les auteurs ont observés que la mesure par AMG est moins sensible que la détection visuelle. [66] Dans leur protocole, il fallait deux réponses cliniques avant d'avoir une détection par l'AMG utilisé (Tofguard, Biometer). La même observation est faite par d'autres auteurs [67] lorsque la détection TOF tactile et/ou DBS tactile est comparée aux mesures faites avec par MMG (Myograph 2000, Biometer) avec une pré-charge en traction de 300 gm. Dans ce protocole, deux réponses tactiles sont souvent nécessaires avant la détection d'un signal par le monitoring.

Il semble néanmoins qu'une mesure par EMG [Relaxograph, Datex] permette la détection de potentiels de surface de quelques % de leur valeur initiale alors que les méthodes tactiles ou visuelles sont inopérantes.[68]

Il faut donc constater que pour certains dispositifs de monitorages, le seuil de détectabilité des premières mesures est dans la même gamme que celui des méthodes d'observations cliniques.

4.2. Phase de curarisation au décours

Actuellement, la phase de curarisation au décours reste surtout explorée par la seule stimulation par TOF, malgré les limites intellectuelles de ce positionnement. Pour ce type de stimulation, la détermination d'un seuil critique - 0.70, 0.80, 0.90- du rapport T4/T1 évidencé par un dispositif de mesure par des observateurs expérimentés ou non reste se basant uniquement sur l'

observation clinique - tactile ou visuelle - d'un phénomène de fatigue toujours non précis [68-70]. La détection clinique de la fatigue est perdue dès que le TOF MMG atteint le ratio de .45. La détection d'un seuil de 0.90 par un TOF MMG par la détection d'une fatigue par d'autres types de stimulations – DBS, stimulations téaniques 50 Hz ou/et 100 Hz – est également non précise [70-73]. Cependant, les seuils de détections cliniques de fatigue pour ces stimulations sont contemporains de TOF MMG ratios plus grands que ceux apportés par la stimulation TOF seule.

5. Comparaisons des mesures issues de diverses méthodologies de monitoring

5.1.1 Comparaison MMG vs EMG

Les comparaisons pour une stimulation par TOF, entre un EMG de surface du premier interosseux dorsal et le MMG de l'adducteur du pouce montrent des limites d'agrément comprises entre 7-8% pour la phase d'installation de la curarisation maximale et de 12-17% dans la phase de décurarisation au décours.[74] Les corrélations des valeurs de l'EMG [NMT221 Datex] intégré des muscles de l'éminence hypothénar comparées à celles du MMG du pouce pour les ratios T4/T1 et T1/T_{initial} sont de 0.94 et 0.93 [15] D'un point de vue pratique, les valeurs affichées pour ces deux méthodologies semblent assez proches surtout pour juger de la « curarisation au décours ».

5.1.2 Comparaison MMG vs AMG

Pour une stimulation par TOF, les comparaisons entre mesures effectuées par MMG et AMG montrent, selon les dispositifs employés et les équipes d'investigateurs, des valeurs non interchangeables. [20] Les déviations des mesures par AMG tendent à croître pour des valeurs de TOF MMG >.70[18, 19, 59, 70, 75-79]. Il apparaît donc que pour obtenir un équivalent à un TOF MMG de 0.90 avec un AMG de type TOF Watch S [Biometer] mis en fonction et calibré avant l'administration de curare, le retour à une valeur égale ou supérieure à 100% est nécessaire.[59]

5.1.3 Comparaison EMG vs AMG

Les comparaisons entre mesures effectuées par EMG et AMG montrent, selon les dispositifs employés et les équipes d'investigateurs, des valeurs non interchangeables. [80-83] Les valeurs d'AMG sont généralement plus élevées que les déterminations par EMG.

5.1.4 Comparaison MMG vs phonomyographie (PMG)

Les comparaisons entre mesures effectuées par MMG et PMG avec une stimulation par TOF montrent des valeurs non interchangeables et la nature curvilinéaire de la fonction PMG vs. MMG pour l'adducteur du pouce [22]

5.1.5 Comparaison MMG vs compressomyographie

Les comparaisons entre ces deux types de mesures montrent des valeurs qui tendent à diverger plus les valeurs de MMG augmentent. Cette divergence peut dépasser 10% dès que ces valeurs atteignent les 50% [13]

6. Propositions pour encadrer le contrôle du suivi de la curarisation dans un environnement limité à la stimulation TOF

1. L'utilisation de moniteurs de suivi de curarisation est nécessaire pour expliciter la sécurité de nos pratiques.

2. Pour travailler selon les règles consensuelles actuelles, la nécessité d'obtenir des valeurs seuils déclarés comme pertinents, impose au minimum la vérification au niveau de l'adducteur du pouce caractérisée au moins par une stimulation TOF.

3. La valeur seuil à obtenir spontanément ou après une décurarisation pharmacologique sur l'adducteur du pouce est, au minimum, un rapport T4/T1 de 1.0 pour les dispositifs AMG et de 0.90 pour les dispositifs opérant par MMG isométrique et EMG.

4. A ces valeurs, qui ne signifient aucunement le retour à un état de « non curarisation », la majorité des patients en fin d'anesthésie n'auront plus que des effets résiduels réduits de leur exposition préalable aux curares. Ces effets résiduels réduits pourront se manifester, entre autres, par des obstructions respiratoires hautes lors du retrait du tube trachéal ou laryngé ou des canules pharyngées.

5. Dans cette situation aussi bien caractérisée, une surveillance clinique serrée et une organisation spécialisée dans la prise en charge des obstructions aériennes hautes est organisée dans les structures accueillant les patients en voie d'éveil.

6. Pour ce problème spécifique des obstructions aériennes hautes, la durée de cette surveillance spécialisée pourrait être d'un minimum de 60 min.

Conclusions

1. Comme toutes les molécules puissantes, l'administration de curares nécessite une surveillance adéquate pour réduire les effets résiduels morbides.
2. Pour des raisons pratiques- moyens de suivi existants, facilité d'accès, habitude culturelle, ...- la surveillance des effets des curares se fait généralement au niveau de muscles de la main.
3. Les différentes méthodes du suivi d'une « curarisation » offrent à l'interprétation des cliniciens des mesures qui sont rarement transposables entre elles.
4. Actuellement, les moniteurs proposés emploient pour l'essentiel un mode de stimulation unique : le train de quatre.
5. Ce mode particulier ne présente pas une sensibilité très grande pour l'exploration fine d'une curarisation au décours même sur les muscles de la main aussi est-il préconisé de considérer comme seuil de sécurité des valeurs très hautes (>.90) du rapport T4/T1.
6. L'application de ces mesures pour encadrer de nos pratiques, même s'il est non optimal, représente déjà un progrès évident pour notre culture sécuritaire par rapport à une pratique qui resterait sans mesures.
7. Divers axes de progrès – choix de stimulations amenant plus de sécurité dans la mesure de la « curarisation », choix du muscle de référence,...- se dessinent même avec l'utilisation des méthodes actuelles du suivi de la « curarisation ».

Références

1. Kopman, A.F., P.S. Yee, and G.G. Neuman, *Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers*. *Anesthesiology*, 1997. **86**(4): p. 765-71.
2. Eriksson, L.I., et al., *Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers*. *Anesthesiology*, 1997. **87**(5): p. 1035-43.
3. Murphy, G.S., et al., *Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit*. *Anesth Analg*, 2008. **107**(1): p. 130-7.
4. Murphy, G.S., et al., *Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit*. *Anesthesiology*, 2008. **109**(3): p. 389-98.
5. Arbous, M.S., et al., *Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(2): p. 257-68; quiz 491-2.
6. Lienhart, A., et al., *Survey of anesthesia-related mortality in France*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(6): p. 1087-97.
7. Otteni, J.C., et al., *Recommandations concernant l'équipement d'un site ou d'un ensemble de sites d'anesthésie*. 1994.
8. Duvaldestin, P., Giraud, A. et al., *Indications de la curarisation en anesthésie*. *Ann.Fr.Anesth.Réanim*, 2000. **19**: p. 337-472.
9. Viby-Mogensen, J., *Clinical assessment of neuromuscular transmission*. *Br J Anaesth*, 1982. **54**(2): p. 209-23.

10. Dahaba, A.A., et al., *The neuromuscular transmission module versus the relaxometer mechanomyograph for neuromuscular block monitoring*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(3): p. 591-6; table of contents.
11. Rowaan, C.J., R.H. Vandenbrom, and J.M. Wierda, *The Relaxometer: a complete and comprehensive computer-controlled neuromuscular transmission measurement system developed for clinical research on muscle relaxants*. *J Clin Monit*, 1993. **9**(1): p. 38-44.
12. Stanec, A. and G. Stanec, *The adductor pollicis monitor--apparatus and method for the quantitative measurement of the isometric contraction of the adductor pollicis muscle*. *Anesth Analg*, 1983. **62**(6): p. 602-5.
13. Dahaba, A.A., et al., *Comparison of a new neuromuscular transmission monitor compressomyograph with mechanomyograph*. *Br J Anaesth*, 2008. **100**(3): p. 344-50.
14. Carter, J.A., et al., *Assessment of the Datex Relaxograph during anaesthesia and atracurium-induced neuromuscular blockade*. *Br J Anaesth*, 1986. **58**(12): p. 1447-52.
15. Kopman, A.F., *The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans*. *Anesthesiology*, 1985. **63**(2): p. 208-11.
16. Van Cutsem, N., et al., *MUSTIMEG: A new device for polytopic EMG as perioperative neuromuscular monitoring*. *Eur J Anaesthesiol*, 2008. **25**(suppl 44): p. 27.
17. Jensen, E., J. Viby-Mogensen, and U. Bang, *The Accelograph: a new neuromuscular transmission monitor*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988. **32**(1): p. 49-52.
18. Harper, N.J., et al., *Monitoring neuromuscular block by acceleromyography: comparison of the Mini-Accelograph with the Myograph 2000*. *Br J Anaesth*, 1994. **72**(4): p. 411-4.
19. Loan, P.B., et al., *The TOF-Guard neuromuscular transmission monitor. A comparison with the Myograph 2000*. *Anaesthesia*, 1995. **50**(8): p. 699-702.
20. Claudius, C. and J. Viby-Mogensen, *Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence*. *Anesthesiology*, 2008. **108**(6): p. 1117-40.
21. Dahaba, A.A., et al., *Comparison of a new piezoelectric train-of-four neuromuscular monitor, the ParaGraph, and the Relaxometer mechanomyograph*. *Br J Anaesth*, 1999. **82**(5): p. 780-2.
22. Bellemare, F., et al., *Temporal relation between acoustic and force responses at the adductor pollicis during nondepolarizing neuromuscular block*. *Anesthesiology*, 2000. **93**(3): p. 646-52.
23. Hemmerling, T.M., et al., *Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography*. *Br J Anaesth*, 2002. **88**(3): p. 389-93.
24. Waud, D.R. and B.E. Waud, *In vitro measurement of margin of safety of neuromuscular transmission*. *Am J Physiol*, 1975. **229**(6): p. 1632-4.
25. Waud, B.E. and D.R. Waud, *The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block*. *Anesthesiology*, 1972. **37**(4): p. 413-6.
26. Waud, B.E. and D.R. Waud, *The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm*. *Anesthesiology*, 1972. **37**(4): p. 417-22.
27. Waud, B.E. and D.R. Waud, *The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block*. *Anesthesiology*, 1971. **35**(5): p. 456-64.
28. d'Hollander, A.A., et al., *Evolution of single twitch and train-of-four responses and of tetanic fade in relation to plasma concentrations of fazadinium in man*. *Anesth Analg*, 1982. **61**(3): p. 225-30.
29. d'Hollander, A.A., et al., *Analytical model of some pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of fazadinium in man*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983. **24**(3): p. 407-13.
30. Eikermann, M., et al., *Impaired neuromuscular transmission after recovery of the train-of-four ratio*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007. **51**(2): p. 226-34.
31. Eikermann, M., et al., *The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **175**(1): p. 9-15.
32. Gissen, A.J. and R.L. Katz, *Twitch, tetanus and posttetanic potentiation as indices of nerve-muscle block in man*. *Anesthesiology*, 1969. **30**(5): p. 481-7.
33. Lee, C., A. Barnes, and R.L. Katz, *Neuromuscular sensitivity to tubocurarine. A comparison of 10 parameters*. *Br J Anaesth*, 1976. **48**(11): p. 1045-51.

34. Hughes, B.W., L.L. Kusner, and H.J. Kaminski, *Molecular architecture of the neuromuscular junction*. Muscle Nerve, 2006. **33**(4): p. 445-61.
35. Madhavan, R. and H.B. Peng, *A synaptic balancing act: local and global signaling in the clustering of ACh receptors at vertebrate neuromuscular junctions*. J Neurocytol, 2003. **32**(5-8): p. 685-96.
36. Slater, C.R., *Structural determinants of the reliability of synaptic transmission at the vertebrate neuromuscular junction*. J Neurocytol, 2003. **32**(5-8): p. 505-22.
37. Sunesen, M. and J.P. Changeux, *Transcription in neuromuscular junction formation: who turns on whom?* J Neurocytol, 2003. **32**(5-8): p. 677-84.
38. Wyatt, R.M. and R.J. Balice-Gordon, *Activity-dependent elimination of neuromuscular synapses*. J Neurocytol, 2003. **32**(5-8): p. 777-94.
39. Naguib, M., et al., *Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist*. Anesthesiology, 2002. **96**(1): p. 202-31.
40. Eikermann, M., et al., *Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure*. Intensive Care Med, 2006. **32**(2): p. 251-9.
41. Fogdall, R.P. and R.D. Miller, *Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-Tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man*. Anesthesiology, 1975. **42**(2): p. 173-8.
42. Baurain, M., et al., *Impairment of the antagonism of vecuronium-induced paralysis and intra-operative disopyramide administration*. Anaesthesia, 1989. **44**(1): p. 34-6.
43. Soltész, S., et al., *Attenuation of a rocuronium-induced neuromuscular block in patients receiving prednisolone*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(4): p. 443-8.
44. Heier, T., et al., *The effect of local surface and central cooling on adductor pollicis twitch tension during nitrous oxide/isoflurane and nitrous oxide/fentanyl anesthesia in humans*. Anesthesiology, 1990. **72**(5): p. 807-11.
45. Heier, T., et al., *The relationship between adductor pollicis twitch tension and core, skin, and muscle temperature during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans*. Anesthesiology, 1989. **71**(3): p. 381-4.
46. Christie, T.H. and H.C. Churchill-Davidson, *The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea*. Lancet, 1958. **1**(7024): p. 776.
47. Churchill-Davidson, H.C., *A Portable Peripheral Nerve-Stimulator*. Anesthesiology, 1965. **26**: p. 224-6.
48. Bigland-Ritchie, B., et al., *Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle*. Clin Sci Mol Med, 1978. **54**(6): p. 609-14.
49. Gandevia, S.C., *Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue*. Physiol Rev, 2001. **81**(4): p. 1725-89.
50. Katz, R.L., *Comparison of Electrical and Mechanical Recording of Spontaneous and Evoked Muscle Activity. The Clinical Value of Continuous Recording as an Aid to the Rational Use of Muscle Relaxants During Anesthesia*. Anesthesiology, 1965. **26**: p. 204-11.
51. Ali, H.H., J.E. Utting, and T.C. Gray, *Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. I*. Br J Anaesth, 1971. **43**(5): p. 473-7.
52. Viby-Mogensen, J., et al., *Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade*. Anesthesiology, 1981. **55**(4): p. 458-61.
53. Ueda, N., et al., *[New stimulation pattern for manual evaluation of neuromuscular transmission--double burst stimulation (DBS)]*. Masui, 1988. **37**(6): p. 716-21.
54. Donati, F. and D.R. Bejan, *Not all muscles are the same*. Br J Anaesth, 1992. **68**(3): p. 235-6.
55. Fuchs-Buder, T., et al., *Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(7): p. 789-808.
56. Fuchs-Buder, T., J.U. Schreiber, and C. Meistelman, *Monitoring neuromuscular block: an update*. Anaesthesia, 2009. **64 Suppl 1**: p. 82-9.
57. van Santen, G., E. Otten, and J.M. Wierda, *The effect of maintaining a constant preload or a constant degree of thumb abduction in the isometric twitch force of the thumb*. J Clin Monit Comput, 1999. **15**(2): p. 93-102.

58. Dubois, P.E., et al., *Installation of the hand influences acceleromyography measurement. A comparison with mechanomyography during neuromuscular recovery.* Acta Anaesthesiol Belg, 2005. **56**(2): p. 163-6.
59. Capron, F., et al., *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): p. 1119-24.
60. Kopman, A.F., et al., *The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission.* Anesthesiology, 2001. **95**(2): p. 403-7.
61. Heier, T., et al., *The effect of hypothermia on adductor pollicis twitch tension during continuous infusion of vecuronium in isoflurane-anesthetized humans.* Anesth Analg, 1994. **78**(2): p. 312-7.
62. Heier, T. and J.E. Caldwell, *Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs.* Anesthesiology, 2006. **104**(5): p. 1070-80.
63. Eriksson, L.I., J. Viby-Mogensen, and C. Lennmarken, *The effect of peripheral hypothermia on a vecuronium-induced neuromuscular block.* Acta Anaesthesiol Scand, 1991. **35**(5): p. 387-92.
64. Duvaldestin, P., et al., *[French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults].* Ann Fr Anesth Reanim, 2008. **27**(6): p. 483-9.
65. Solis, A., et al., *[A survey of neuromuscular relaxant use from anaesthesiology residents in training].* Ann Fr Anesth Reanim, 2008. **27**(11): p. 896-9.
66. Ansermino, J.M., et al., *Acceleromyography improves detection of residual neuromuscular blockade in children.* Can J Anaesth, 1996. **43**(6): p. 589-94.
67. Kirkegaard-Nielsen, H., et al., *Comparison of tactile and mechanomyographical assessment of response to double burst and train-of-four stimulation during moderate and profound neuromuscular blockade.* Can J Anaesth, 1995. **42**(1): p. 21-7.
68. Tammisto, T., K. Wirtavuori, and K. Linko, *Assessment of neuromuscular block: comparison of three clinical methods and evoked electromyography.* Eur J Anaesthesiol, 1988. **5**(1): p. 1-8.
69. Viby-Mogensen, J., et al., *Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation.* Anesthesiology, 1985. **63**(4): p. 440-3.
70. Samet, A., et al., *Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis?* Anesthesiology, 2005. **102**(1): p. 51-6.
71. Murphy, G.S., et al., *Residual paralysis at the time of tracheal extubation.* Anesth Analg, 2005. **100**(6): p. 1840-5.
72. Capron, F., et al., *Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and acceleromyography.* Anesth Analg, 2006. **102**(5): p. 1578-84.
73. Debaene, B., et al., *Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action.* Anesthesiology, 2003. **98**(5): p. 1042-8.
74. Engbaek, J., et al., *The agreement between adductor pollicis mechanomyogram and first dorsal interosseous electromyogram. A pharmacodynamic study of rocuronium and vecuronium.* Acta Anaesthesiol Scand, 1994. **38**(8): p. 869-78.
75. Viby-Mogensen, J., et al., *Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function.* Acta Anaesthesiol Scand, 1988. **32**(1): p. 45-8.
76. Werner, M.U., et al., *Assessment of neuromuscular transmission by the evoked acceleration response. An evaluation of the accuracy of the acceleration transducer in comparison with a force displacement transducer.* Acta Anaesthesiol Scand, 1988. **32**(5): p. 395-400.
77. Kirkegaard-Nielsen, H., et al., *New equipment for neuromuscular transmission monitoring: a comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000.* J Clin Monit Comput, 1998. **14**(1): p. 19-27.
78. Eikermann, M., et al., *Predictive value of mechanomyography and accelerometry for pulmonary function in partially paralyzed volunteers.* Acta Anaesthesiol Scand, 2004. **48**(3): p. 365-70.

79. Claudius, C., L.T. Skovgaard, and J. Viby-Mogensen, *Acceleromyography and mechanomyography for establishing potency of neuromuscular blocking agents: a randomized-controlled trial*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(4): p. 449-54.
80. Dahaba, A.A., P.H. Rehak, and W.F. List, *Assessment of accelerography with the TOF-GUARD: a comparison with electromyography*. Eur J Anaesthesiol, 1997. **14**(6): p. 623-9.
81. Nakata, Y., et al., *Comparison of acceleromyography and electromyography in vecuronium-induced neuromuscular blockade with xenon or sevoflurane anesthesia*. J Clin Anesth, 1998. **10**(3): p. 200-3.
82. Kopman, A.F., W. Chin, and J. Cyriac, *Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation*. Acta Anaesthesiol Scand, 2005. **49**(3): p. 316-22.
83. Hanzi, P., et al., *Clinical validation of electromyography and acceleromyography as sensors for muscle relaxation*. Eur J Anaesthesiol, 2007. **24**(10): p. 882-8.

Remerciements

Des versions antérieures de ce manuscrit ont pu bénéficier des avis et commentaires de relecture de nombreux intervenants. Il serait inadéquat de ne pas citer spécialement l'aide prodiguée par les professeurs et confrères : Baurain M, Bourgain J-L et Dubois P.

Contacts :

Dr Alain A. d'Hollander, Service d'Anesthésiologie HUG, 4 Rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 14, Suisse.
Courriel : dhollanderalain@yahoo.fr
Tel bureau 0041223827442
Tel centrale HUG 004122372 3311 BIP 7958460
Fax 0041223827511