



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Gaïttha MUNAGAMAGE-CHARMILLON

Le 28 Juin 2013 à Nancy

EVALUATION DE PRATIQUE DE DECURARISATION DEPUIS L'INTRODUCTION DU
SUGAMMADEX

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN	Président du jury
Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL	Juge
Monsieur le Professeur Thomas FUCHS-BUDER	Juge
Monsieur le Docteur Julien RAFT	Juge
Monsieur le Docteur Hervé CARSIN	Juge

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :

Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**
Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle : « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND -
Pierre BEY
Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel
BURNEL
Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude
HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire
LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel
MANCIAUX
Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre
NABET
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy
PETIET
Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel
SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick
BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle
KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel
PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur
Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET -
Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

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

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

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

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

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLI

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

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

Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteure Lina BOLOTINE

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

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

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

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteure Laure JOLY

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

3^{ème} sous-section

Docteur Olivier MOREL

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé
MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline
HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY
(1982)

*Centre de Médecine Préventive,
Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982)

*Brown University, Providence
(U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)

*Vanderbilt University, Nashville
(U.S.A)*

Professeur Théodore H.
SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg
(R.F.A)*

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA
(1996)

*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK
(1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN
(1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET
(2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON
(2005)

*Institute of Technology, Atlanta
(USA)*

Professeur Brian BURCHELL
(2007)

*Université de Dundee (Royaume-
Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale.

Vous m'avez fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury de thèse.

Merci de votre disponibilité, ouverture d'esprit et de vos conseils.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir pris sous votre aile à mes débuts en Lorraine.

Heureuse d'avoir retrouvé les mythes et légendes balbyniennes.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée.

Je profite de cette occasion pour vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL

Professeur de Cancérologie

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

Je vous suis reconnaissante pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ma thèse.

Je souhaite témoigner par ce travail, l'importance de la relation chirurgien-anesthésiste.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Durant mon internat, j'ai apprécié votre rigueur et votre accessibilité.

Vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma gratitude et mes sincères respects.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE,

Monsieur le Docteur Julien RAFT

Docteur en Anesthésie-Réanimation

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse.

J'ai été touché par ta disponibilité et accessibilité au cours de ce travail

Ta compétence et vivacité d'esprit ont suscité ma considération.

J'espère avoir été à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée pour la réalisation de ce travail.

Je tiens à te faire part ici de toute ma reconnaissance.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Hervé CARSIN

Docteur en Anesthésie-Réanimation

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

J'ai été touchée par votre accessibilité, votre disponibilité au cours de mon semestre.

Vos compétences, rigueur et dynamisme ont suscité mon admiration.

Merci de votre présence au sein de ce jury.

J'espère par ce travail vous exprimer toute ma sympathie et mon profond respect.

A nos maîtres d'internat et ceux qui m'ont accompagnés,

Aux Professeurs Bouaziz, Audibert, Losser, Gérard et Levy merci pour votre enseignement.

La Dream team de Réa pic' : Dr Jeff Perrier et son troisième secteur, Dr JJP et son écho, Dr Strub au sabot jaune, Dr Lalot DJ à mi-temps, Béa, Diane, Nesquick, Cricket, Ed, Fanny, Aurélie, Coco, Claire et toute l'équipe Merci de m'avoir permis de commencer à vos côtés... je reviendrai!

La bande de Réa méd Central : Pr Bolleart pour votre disponibilité, Dr Barraud...Flan coco, Dr Gibot il est 19h30, Dr Conrad...sushi ?, Dr Cravoisy...Ha les cruches et Dr Nace...du Lundi, Dr Rocquette et Tontonpoulos, à la formidable équipe infirmière et AS...merci pour ce semestre et cette bonne humeur !

L'équipe des Brulées : Dr Carsin ou Mr Burns, Hassan, Gaétan, lulu , Pr Losser et l'incroyable Dream team : Laure's, Claire's, LN, Béré, Anael, Benji, Ghilaine, Sylvie, Audrey's, Leti, Mado, Caro ou le léopard, Chris, Fréd's, Yasmine des pieds, Nath, Prisma, Eric et Michel ou l'A.D.M, Gaby, François, Yannick, les chir et les filles ; merci de m'avoir accueilli chaudement dans votre équipe, aux fou rires et entrées... 130 kg ca équivaut à 2 nan ?

L'équipe de Réa méd Brabois : Pr Gérard, Pr Levy, Dr Perny et nos levées de coude, Dr Thivillier et les nuits agitées, Dr Perez et nos gardes folles, Dr Muller, Dr Blime, Dr Lemoine, aux ACC, et aux acteurs de la night : Greg, Loic, Yasmine, Clém à ce semestre hémodynamiquement fou.

L'équipe d'anest' Thionvilloise : Victor, la tornade, Cindy, Joel, Fréd, Gégé, les frères Belloto, Salima, maman Dab...et les autres : merci pour cette entrée en la matière, Thionville ça vous gagne !

Aux Intermittents du cirque Pinder : les docteurs Vial, Savoye, Boileau, Baka, Lerintui, le Bart et Lucie, à toute l'équipe de la cour des miracles : Mimi, Michel, Olivier, Moh, aux Sorin, LN, Stéph, Véro et aux sages nénettes pour ces nuits agitées pleines de bonne humeur.

Aux anesth' de Brabois : Dr Junke...haaaaa, Zo et ton éternelle gentillesse, Mickael ou la fashion attitude, Dr Dupays, Ancel et Fossard, aux IADE et I-Pod, l'anesthésie ou la Jungle du vasculaire.

A l'équipe de central : Pr Audibert, Marchella, Dr Per, Catherine reisse, Chris, Chafia et aux filles de la consult, pour ces nuits neurochirurgicalement pleines !

A l'équipe d'anesthésie de l'hôpital d'enfant : Dr Simon, Dr Boussard, Jean bosco, Greg, Dr Thomé, Dr Terrier, David, agnès, et la fine équipe du bloc-bloc fan d'hypno... j'ai apprécié mon semestre à vos côtés.

A l'équipe de la CEG, Dr Chacha, Dr Gégé, Dr Burdin, Pascal, Séb, Cléo, Dr Gervais, aux filles de salle et aux ibodes, merci pour cette redécouverte de l'anesthésie.

A l'équipe d'Epinal, pour m'avoir accueillie ce dernier semestre avec le sourire ! Au chef de service le plus fashionista qu'il soit ! Aux petits mots du Dr Lahmar sur mon MAPAR... il me manque des pages ! Dr Deguis ou les CPK explosés... gonflette quand tu nous tiens. Dr Brabis et sa gentillesse, Dr Rabarijaona, on plante quoi cet été ! Aux IADE adorables, filles de SSPI...doubles et à l'équipe du bloc familiale !

A l'équipe du CAV pour m'avoir aidé dans ce travail, en particulier Julien, les secrétaires et Valentin.

Aux Dr Grandjean, Tatopoulos, Vit, Zecchi, Pottie, Thiebaut, Pourel, Chalot, Finance, Deparis et tous les IADE, IBODE et Angélique de la clinique Louis Pasteur, pour leur accueil lors des premiers remplacements frileux.

Aux picnics boys & girls : Séb mory... j'ai mes papiers grâce à... ! Nico Rocq ou notre seule garde de réa ensemble en 6 mois... tu l'as fais exprès, Alexis de la clinique de la tune et du bonheur, Séb brua petit papoué, Cyril... un jumeau ? Jo, Julien, Thibault, Delphine, Julie, Adel, Marie-Alix, Olivier, Régis et Alexandre Atoui. Merci pour vos conseils.

Aux co-internes rencontrés sur la route : Alexia, Anne, les Charlotte, Barbi, Alice, Basile, Benoit, Clém, Gillou, Jean-lou, John ou l'urgence radio, Charlene, Simon, Camille, Lisa, Madeleine, Philippe, Jean ro, Nico B., Guillaume...aux internes de chir et leur brin de folie !

A notre CDLR nationale, pour ton sourire si cher, ta bonne humeur au château parfois glauque, sous cette approche cash, j'ai découvert qqn de sensible et pleine de vie... Merci pour tes messages qui arrivent toujours quand j'en ai besoin !

A tous ceux que j'ai rencontré sur le chemin de la colline... et qui m'ont aidé dans cette formation.

A ma Famille,

A mes parents Udeni et Raneé, pour vos sacrifices, vos valeurs, et votre patience, merci de m'avoir poussée et soutenue durant les weekends bureau et de m'avoir permis d'être ce que je suis aujourd'hui... *stutti* !

Alexandre, pour ton éternel sourire, ta présence à mes cotés, tes conseils réfléchis... *keskis'* serait bien...! Merci de me soutenir au quotidien. A quand le mont Rinjani et les capsules jap' et le chaaaaaaaaaaaaaaaaat microbe?

A mes sœurs Litchy et Nénuco, pour m'avoir supporté pendant la fac, à Sathya pour les interros surprises, les encas cuisinés de 2h du mat... « Papa arrête de squatter », le martini sous la table et ton sens de l'orga. Rénu à ton fort caractère qui t'a permis d'être épanouie... Je suis fière de vous les girls !

A Evelyne et Pierre, merci de m'avoir accueillie comme votre fille, pour les relectures sans faille, les partages de parasol de bo-papa...on va enfin pouvoir penser aux plages du Srilanka !

A mes grand-mères Seela pour son coup de hache et ses petits plats, Ponnu et son cigare scotch que je n'ai pas assez connu...je regrette cette distance ! Et à Juana, grand-mère adoptive... merci !

A mes grand-pères James que je n'ai pas eu la chance de connaître...mais vu le fils, c'était du lourd ! A Apu, parti trop vite, merci pour ses souvenirs...

A ma marraine, pour tes précieux conseils, ton écoute et tes lunchs de lycée... ça me manque.

Aux bof, belle-sista et annexes : Steven à quand une soirée, Simbu ou la class sur le dance floor, AnneSo ma petite belle sista. Maxou et Chacha et nos week-ends... on se casse à Séville les mecs ? Lolo ma petite miss Mojito, ruben, keli, jêrome, Patou et Dany et les niçois...

Pour les soirées pleines de coma OH et de battle...pourvu que ça dur !

Aux couz' que je ne vois plus... les virées à Amsterdam, Toronto, Kandy me manquent... j'aurais aimé avoir plus de temps... A ceux qui sont partis trop tôt...

A mes Amis,

Lily, pour ta présence aux moments importants, avec le calme et la tempête...
Mais comment tu fais pour me supporter !!

A la Didys de la dowdogne, les sous-colles, les fights, les macdo du samedi et les fêtes du vin bien animées...

Aux M&M's boys : les Marc, à nos dimanches enfermés avec la folle...un peu nostalgique...

A Boboch'Land : Psycho, Audinette, Nat, Mikou, Chris, Coco, Sinad, Anuja, Zack, Séb, la team des grailleurs : Giffa, Mat... les barreaux du sous-sol nous ont pas empêché de nous évader.

Aux lycéens : Tintin...l'attente du 255, Patou, Nono, jo, Harold le pervers, Nenej même si on s'est un peu éloignée... Aux virés à Thionville, aux magnums de Bourgogne pris par les chinois et à ma première cuite, merci les gars !

A mon premier co-interne lorrain: PP, pti déj, aprém dexter-binouz, ha le Géric ! J'attends tjrs les escargots gros !

Marie R. pour les soirées oenologiquement riches... Hmm pamplemousse nan ? Les fous rires, les weekends...hmm qui prend la tise ? Pour ton écoute et tes conseils...n'hésite pas !

A ma biquette mademoiselle Valérie, aux pendaisons en réa pic', les siestes sur le cecos, tes talents d'actrice... à ce qui nous attend ensemble... Haaaaaaaaaaa l'attaque !!!

Popo ou nos semestres de réa méd...aux apéros visites et tes brancardiers... Tu vas nous manquer !

Julie M. ou ses pizza-fritte-fondant choco, « hmmm, c'est bon ! »... bon courage avec les boboch boys! Je viendrais pour les dombres crevette du chef !

A Damien, Cécile et... ballerine, pour les côtes de bœuf qui brûle, les dégustations œno (quoi ? tu recraches pas???)...Merci pour votre gourmandise !

A l'équipe thionvilloise devenue des amis : Guillaume mon mignon, Amélie ma marron bien chaude et sa moitié d'auvergnat... nan c'est pas Gaëtanne ! Solène the violonist, Joël et sa rigueur, Julie ma dentiste à moi, Sarah ; merci pour ce semestre plein d'émotion !

Aux expat de bob à NY : Shirine, Claire, Alexis, Lai-lai-lai, Ju, Manal, chef Sow... Attrape la clanche entre midi... Quoi vous partez en Lorraine ? Mais c'est où ça ???

Aux Zanesth' : Ingrid merci le Tusar, Nico et l'hélico, Nico aux huitres, Elo, Nou, Ben, Manu. Pour les escapades Europa, les apéros post cours et les fou rires.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Abréviations utilisées

AMG : accéléromyographie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre hospitalo-universitaire

DBS : Double Burst Stimulation

DE95 : Dose Efficace à 95%

Hz : Hertz

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

INR : International Normalized Ratio

min : minute

PEtCO₂ : pression téléexpiratoire en CO₂

PSPH : Participant au Service Public Hospitalier

PTC : Post Tétanique Compte

SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnelle

TCA : Temps de Céphaline Activé

TOF : Train Of Four (train de quatre)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	23
---------------------	-----------

GÉNÉRALITÉS	24
--------------------	-----------

A- <i>LES CURARES MODERNES</i>	25
---------------------------------------	-----------

CLASSIFICATION DES CURARES

B- <i>EFFETS PHARMACODYNAMIQUES DES CURARES</i>	28
--	-----------

1- CURARES DÉPOLARISANTS

2-CURARES NON DÉPOLARISANTS

3- ACTION SUR LES DIFFÉRENTS GROUPES MUSCULAIRES

4- ANTAGONISATION DES CURARES NON DEPOLARISANTS STEROIDIENS

MONITORAGE DE LA CURARISATION	34
--------------------------------------	-----------

A- <i>DIFFERENTS TYPES DE MONITORAGE</i>	35
---	-----------

B- <i>UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE</i>	37
---	-----------

1- INDUCTION ANESTHESIQUE

2- ENTRETIEN DE L'ANESTHÉSIE

3- RÉVEIL ANESTHESIQUE

ANTAGONISATION DE LA CURARISATION	40
--	-----------

A- <i>CURARISATION RÉSIDUELLE</i>	41
--	-----------

1- DÉFINITION

2- INCIDENCE

3- FACTEURS DE RISQUES

4- COMPLICATIONS

B- <u>ANTAGONISATION D'UN AGENT CURARISANT</u>	50
1- LA NÉOSTIGMINE	
2- LE SUGAMMADEX, UN NOUVEL ANTAGONISTE	
<u>LE CHANGEMENT DE NOS PRATIQUES</u>	64
A- <u>LA PERCEPTION DU CHANGEMENT</u>	65
1-LA COMPOSANTE OBJECTIVE DU CHANGEMENT	
2-LA COMPOSANTE SUBJECTIVE DU CHANGEMENT	
3-LA COMPOSANTE INTEGRANTE DU CHANGEMENT	
B- <u>LA RESISTANCE AU CHANGEMENT</u>	67
C- <u>LE CHANGEMENT EN ANESTHESIE-REANIMATION</u>	68
1-LES DEBUT DE L'ANESTHESIE MODERNE	
2- LES MESURES PRISES PAR L'EXPERIENCE	
D- <u>DEPUIS L'ARRIVEE DU SUGAMMADEX</u>	71
<u>ETUDE</u>	73
<i>EVALUATION DE PRATIQUE DE DECURARISATION DEPUIS L'INTRODUCTION DU SUGAMMADEX</i>	
<u>Annexe 1</u>	91
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	94

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, les curares font partie des molécules utilisées lors d'anesthésie générale. Lorsqu'on parle de curarisation, on ne peut pas ne pas évoquer le risque de curarisation résiduelle et les inconvénients de la succinylcholine. Un patient décurarisé est défini par un T4/T1 au train de quatre supérieur ou égal à 90%. Jusqu'en 2008 la molécule permettant d'accélérer la décurarisation était la néostigmine. L'usage de cette molécule a des contre-indications relatives, ne permettant pas son usage systématique chez tous les patients. Le développement du sugammadex permet une antagonisation spécifique de curares stéroïdiens.

Sa mise à disposition en pratique clinique a permis une vision moderne de l'anesthésie dans la même lignée que le rémifentanyl ou le propofol ; une anesthésie rapidement réversible. Le sugammadex antagonise les curares stéroïdiens, tels que le rocuronium et vécuronium. Le rocuronium a un délai d'action court, permettant son utilisation lors d'induction à séquence rapide en alternative à la succinylcholine, mais non-utilisé jusqu'à lors du fait de sa longue durée d'action.

Le sugammadex serait une voie de secours pour la modification de nos pratiques afin de réduire le risque de curarisation résiduelle, sur des interventions chirurgicales programmées ou en urgence.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective sur trois ans à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, afin d'évaluer ce changement des pratiques de décurarisation depuis la mise à disposition de l'antagoniste spécifique, le sugammadex.

GÉNÉRALITÉS

A- LES CURARES MODERNES

CLASSIFICATION DES CURARES

Les curares se classent en deux familles (1,2):

a- Les curares dépolarisants ou leptocurares :

La succinylcholine est la seule représentante de cette classe. Ce curare dépolarisant se fixe sur les récepteurs post synaptiques, provoquant une dépolarisation membranaire, une contraction musculaire, et reste fixé sur les récepteurs entraînant leur inaccessibilité à l'acétylcholine. L'ouverture des canaux membranaires provoque une augmentation de la kaliémie par sortie du potassium des cellules par gradient de concentration; ceci par action de la succinylcholine. La succinylcholine n'entraîne pas de fatigue à une stimulation répétée (TOF à 100% mais avec une variation de la hauteur de T1). Pas de facilitation post-tétanique, ni d'antagonisation possible par les anticholinestérasiques.

b- Les curares non dépolarisants ou pachycurares :

Ils bloquent les récepteurs post synaptiques sans provoquer leur activation ou leur ouverture. Il s'agit d'un blocage compétitif, lors de l'augmentation de la concentration en acétylcholine au niveau de la fente synaptique. Ces récepteurs bloqués seront libérés au profit de l'acétylcholine. De ce fait, il existe une fatigabilité aux stimulations répétées, une facilitation post-tétanique et une antagonisation par les anticholinestérasiques.

Ces curares non dépolarisants se composent des :

- Dérivés des benzyloquinolines : Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium
Voie de métabolisme par la voie de Hofmann ou les pseudocholinestérases plasmatiques, antagonisables par les anticholinestérases comme la néostigmine.
- Aminostéroïdes : pancuronium, rocuronium, vécuronium
Ces curares sont métabolisés par la voie hépatique et rénale ou rénale seule, antagonisables par les anticholinestérases, et antagonisables spécifiquement par le sugammadex pour le rocuronium et vécuronium.

Parmi ces curares, le rocuronium est particulièrement intéressant par sa forte affinité pour le sugammadex.

Ce curare voit le jour en 1988, il est commercialisé sous forme de bromure de rocuronium, Esméron®, largement utilisé grâce à sa rapidité d'action permettant de faire concurrence à la succinylcholine. Ce curare non dépolarisant peut être antagonisé par la néostigmine mais aussi spécifiquement par le sugammadex qui permet une réversion complète de la curarisation, quelle que soit la profondeur du bloc neuromusculaire.

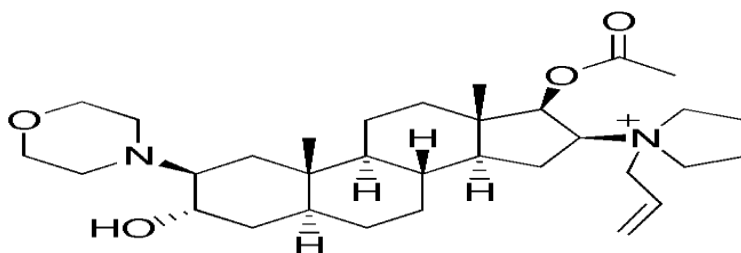


Figure 1 : Molécule de rocuronium

TABLEAU DES DIFFERENTS CURARES

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

Tableau 1 : Classification des curares, Livre de l'interne en anesthésiologie.
Edition [Flammarion]. Paris ; 1998 (1)

B- EFFETS PHARMACODYNAMIQUES DES CURARES

Les curares bloquent la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice. L'action est différente s'il s'agit d'un curare dépolarisant ou non dépolarisant.

1- CURARE DEPOLARISANT

La succinylcholine en est la seule représentante. Son site d'action se trouve au niveau de la sous-unité α du récepteur cholinergique. Il s'agit d'un dimère d'acétylcholine, d'où son action agoniste non compétitive de l'acétylcholine. Grâce à ses deux molécules d'acétylcholine, la succinylcholine fixe deux sous-unités α du récepteur, empêchant l'acétylcholine de s'y fixer.

Lorsqu'elle est fixée au récepteur, la succinylcholine entraîne l'ouverture du canal ionique en provoquant la dépolarisation de la plaque motrice, générant la contraction des myofibrilles de l'organisme se traduisant pas les fasciculations, caractéristiques de cette famille de curare.

Tant que la succinylcholine reste fixée à son récepteur, le canal ionique reste ouvert, entraînant l'impossibilité à la cellule musculaire de se repolariser et donc inexcitable, se traduisant par la paralysie musculaire. Contrairement à l'acétylcholine hydrolysée en quelques millisecondes, la succinylcholine est métabolisée plus lentement par les cholinestérases plasmatiques ou pseudocholinestérases. Etant un agoniste non compétitif, la concentration d'acétylcholine au niveau de la fente synaptique ne modifie pas la fixation du curare au récepteur, ce qui le rend non antagonisable. Durant la période de fixation du curare au récepteur, le canal ionique reste ouvert provoquant une entrée de sodium intracellulaire mais

surtout une sortie de potassium extracellulaire, responsable d'une augmentation de la kaliémie de 0,5 à 1 mmol/L.

2- CURARES NON DEPOLARISANTS

Ces curares vont se fixer sur le récepteur cholinergique nicotinique au niveau de la sous-unité α mais contrairement à l'acétylcholine qui se fixe aux deux sous-unités α , les pachycurares ne se fixeront qu'à une des deux sous-unités. Ces substances possèdent deux caractéristiques, les classant dans la famille des antagonistes compétitifs.

Ils sont antagonistes puisqu'ils utilisent le même site que l'acétylcholine et entraînent l'inactivation du récepteur, pas de modification conformationnelle donc pas d'ouverture du canal ionique, ce qui bloque la transmission du signal électrique. La deuxième caractéristique est la compétitivité avec l'acétylcholine, c'est-à-dire que la fixation au récepteur est concentration-dépendante au site d'action. Si le nombre de molécules de curare prédomine sur l'acétylcholine, le nombre de récepteurs bloqués par le curare sera plus important et inversement; si la concentration en acétylcholine augmente dans la fente synaptique, on observera un déplacement des molécules curarisantes au profit de l'acétylcholine. Ceci est un élément pharmacodynamique majeur à la base de l'antagonisation des curares non dépolarisants.

Par ailleurs 75% des récepteurs doivent être bloqués par ces pachycurares pour détecter cliniquement un bloc neuromusculaire, un bloc ne devient complet que pour un taux d'occupation de 92% (3,4). Cette compétitivité permet l'antagonisation par la néostigmine qui augmente la disponibilité de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique (par inhibition de l'acétylcholinestérase).

3- ACTIONS SUR LES DIFFERENTS GROUPES MUSCULAIRES

Les groupes musculaires répondent différemment aux curares. Les sensibilités aux curares diffèrent et s'expliquent par la composition de la plaque motrice. Le corps humain se compose de plus de 600 muscles constitués de trois types de fibres musculaires.

Les fibres de type I ou oxydative à contraction lente et résistante à la fatigue. Ces fibres possèdent une vascularisation abondante, tout comme leur contenu en myoglobine et mitochondrie. Elles sont présentes en particulier au niveau des muscles posturaux. Les fibres de type IIa, fibres intermédiaires oxydatives à contraction rapide et résistante à la fatigue. Elles constituent essentiellement les muscles des jambes. Les fibres IIb, fibres glycolytiques à contraction rapide et sensible à la fatigue, à métabolisme anaérobie. Chaque type de fibre musculaire présente une sensibilité variable aux myorelaxants. Le nombre de récepteurs cholinergiques au niveau de la plaque motrice diffère selon le type de fibre. La composition des plaques motrices est fonction du nombre de récepteurs nicotiniques cholinergiques. Les fibres type I possèdent moins de récepteurs sur leur plaque motrice, ce qui les rend plus sensibles au curare. Chaque muscle se compose d'une proportion différente de ces trois types de fibres selon leur action, d'où une sensibilité différente de chaque muscle au curare. Selon le muscle à curariser, la posologie de myorelaxant utilisé sera différente (Fig.6). Chaque muscle a une sensibilité différente aux curares et chaque curare a des propriétés pharmacocinétiques différentes. Une classification des curares selon leur puissance d'action a été mise au point. Ceci par la dose entraînant une baisse de 95% de l'amplitude de la réponse musculaire à une stimulation électrique supra maximale : twitch sur le muscle adducteur du pouce. Cette dose est appelée DE95, dose efficace à 95%. Afin de déterminer cette DE95, une stimulation supra maximale est administrée au nerf ulnaire innervant l'adducteur du pouce pour observer une diminution de la réponse musculaire de 95%. Chaque curare a sa DE95. Les DE95 les plus basses caractérisent les curares puissants.


Muscle	Sensibilité
Cordes Vocales	Résistants  Sensibles
Diaphragme	
Grand Droit de l'abdomen	
Sourcilier	
Adducteur du pouce	
Orbiculaire de l'œil	
Base de langue	
Masséter	
Paroi postérieure du pharynx	

Figure 2 : Sensibilité musculaire au curare, monitoring de la curarisation, O.Cantini

A l'induction anesthésique, les curares facilitent l'intubation par leur action sur le relâchement des muscles laryngés et l'ouverture des cordes vocales, permettant de diminuer leurs lésions (5) et l'utilisation de moins d'hypnotiques. Les muscles respiratoires dont le diaphragme, les muscles adducteurs du larynx et orbiculaire sont deux fois moins sensibles aux curares que l'adducteur du pouce, donc la dose de curare nécessaire sera deux fois plus importante soit DE95x2 (6).

A la phase d'entretien de l'anesthésie, il sera nécessaire de réadministrer des curares à dose moindre car les muscles périphériques sont plus sensibles aux myorelaxants.

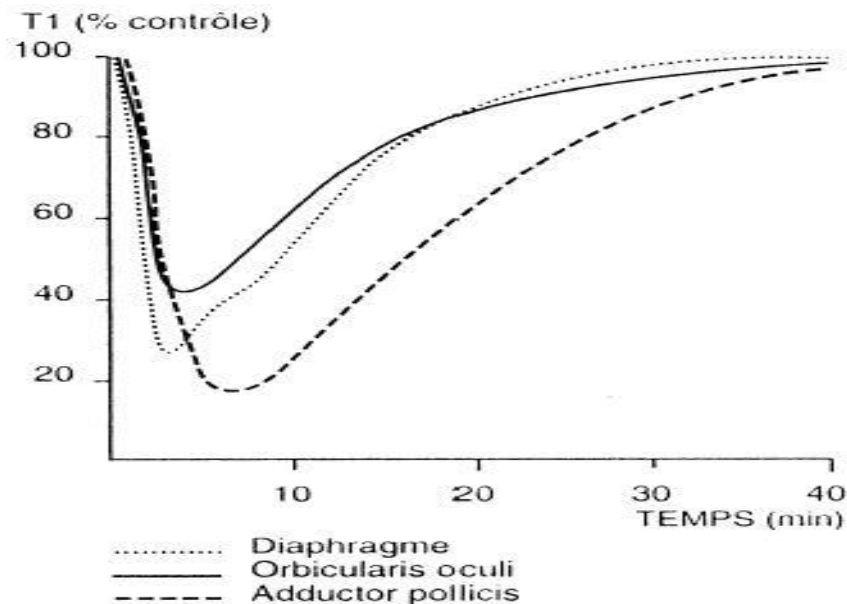


Figure 3 : Evolution de la curarisation Donati F. Anesthesiology 1990 (6).

L'observation du muscle orbiculaire est plus représentative que l'adducteur du pouce, de par sa sensibilité au curare. Cette différence de sensibilité explique la décurarisation du diaphragme plus précoce à celle de l'adducteur du pouce ; de plus les muscles périphériques sont moins bien vascularisés. De ce fait, une décurarisation de l'adducteur du pouce, permettrait d'exclure le risque de curarisation des muscles respiratoires. Mais les muscles des voies aériennes supérieures sont plus sensibles aux agents myorelaxants et donc se décurariseraient en dernier (7).

4- ANTAGONISATION DES CURARES NON DEPOLARISANTS STERODIENS

Cette famille de curare agit de façon compétitive avec l'acétylcholine, ainsi la baisse de sa concentration au niveau de la plaque neuromusculaire favoriserait l'acétylcholine et donc la levée du bloc moteur. Il existe pour ces curares un antagoniste, les anticholinestérasiques tels que la néostigmine qui inhibe temporairement l'acétylcholinestérase et ainsi augmente la concentration de l'acétylcholine dans la fente synaptique. Il ne s'agit donc pas d'un véritable antagoniste car il permet le déplacement des curares de leur site d'action. Les principaux inconvénients de cette molécule : une demi-vie plus courte que celle des curares avec le risque de recurarisation secondaire et un effet plafond lié à une quantité limitée d'acétylcholine, rendant le bloc neuromusculaire profond impossible (8).

Le sugammadex, un antagoniste spécifique. Cette molécule est le seul antagoniste vrai de curare connu actuellement. Il s'agit d'un dérivé de la γ -cyclodextrin antagonisant les curares non dépolarisants stéroïdiens en créant un complexe curare-sugammadex inactif.

MONITORAGE

DE LA

CURARISATION

A- LES DIFFERENTS TYPES DE MONITORAGE

Le monitoring de la profondeur de curarisation est le seul moyen d'éviter le risque de curarisation résiduelle. Différentes techniques de monitoring de la profondeur de la curarisation existent, mais au bloc opératoire deux méthodes sont particulièrement utilisées : l'accéléromyographie et l'analyse qualitative visuelle. Leur utilisation reste différente selon les différents temps anesthésiques (induction, entretien et réveil) et le groupe musculaire stimulé.

L'accéléromyographie est une technique de référence utilisée en routine au bloc opératoire, du fait de sa facilité de mise en place, de sa précision et de son faible encombrement par rapport aux autres techniques. Un capteur piézoélectrique est mis au niveau de l'articulation inter phalangienne du pouce. Le déplacement du capteur provoque une différence de potentiel proportionnelle à l'accélération (9). La force étant proportionnelle à la masse et à l'accélération, à masse constante, l'accélération du pouce sera proportionnelle à la force développée. Le capteur étant sensible au changement de position, il est nécessaire qu'il reste en position neutre. Par cette méthode, l'appareil délivre quatre stimulations (de T1 à T4) permettant d'observer des contractions musculaires, l'accéléromyographe mesure le train de quatre (Train Of Four : TOF), moyennant une calibration avant l'injection de curare, il calcule le rapport T4/T1, vérifie que les quatre réponses sont présentes et que l'amplitude de T4 est suffisante. Sinon il indiquera le nombre de réponses. Cet appareil permet la surveillance de la curarisation et surtout de la décurarisation.



Figure 4: Accéléromyographe (TOF-Watch S®)

L'évaluation qualitative visuelle est une technique simple. Le curamètre peut être positionné au niveau du nerf facial et le praticien compte le nombre de réponses obtenues au TOF au niveau du muscle sourcilier. Le curamètre peut également être mis au niveau du nerf ulnaire. Le principal inconvénient de cette technique est l'imprécision pour évaluer la récupération de la force musculaire, avec le risque de curarisation résiduelle. Lorsque visuellement ou tactilement on perçoit quatre réponses identiques, soutenues, le T4/T1 est environ égal à 60%, ce qui reste encore un niveau de curarisation important. La technique qualitative peut être utilisée lors de l'induction anesthésique et de l'entretien pour la surveillance du niveau de curarisation, mais en aucun cas lors du réveil pour la décurarisation.

Il existe d'autres types d'évaluation de la curarisation :

- La Stimulation Double Burst (DBS), consistant en deux stimulations téaniques.
Lorsque deux réponses apparaissent, le DBS dit « soutenu » représente un TOF à 60 ou 70% (10), donc risque de curarisation résiduelle.
- Le Compte Post Tétanique (PTC), est une stimulation de 50 Hz suivi d'une série de 10 stimulations à une fréquence de 1 Hz. On compte le nombre de contractions

musculaires en réponse aux 10 stimulations, permettant la quantification de la profondeur du bloc neuromusculaire. Cette technique permet l'étude de bloc profond lorsqu'il n'existe pas de réponse au TOF

B- UTILISATION DU MONITORAGE DANS LA PRATIQUE

CLINIQUE

1- INDUCTION ANESTHESIQUE

Selon les recommandations françaises, la curarisation favorise l'intubation trachéale, diminue le risque de traumatisme laryngé lié à la sonde d'intubation (5) et permet de diminuer les posologies des agents hypnotiques chez les sujets hémodynamiquement fragiles (11,12). La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique impose le monitoring de la curarisation. La posologie du curare dépend du groupe de muscles à bloquer (13). A l'intubation, les muscles laryngés sont visés. Selon les experts, une augmentation de la posologie à 2x DE95 est recommandée, au vu de leur résistance élevée au curare. Le clinicien devra choisir le muscle à analyser, chaque muscle a sa propre sensibilité au curare. Plus un muscle est sensible, plus il se curarisera rapidement et plus il se décurarisera lentement, et inversement pour les muscles résistants (14). Un autre détail à prendre en compte sera la biodisponibilité des molécules au niveau de la plaque motrice, dépendant du débit cardiaque et du débit sanguin local. Les muscles laryngés étant très résistants au curare par rapport au muscle adducteur du pouce, ils devraient se curariser plus tardivement ; mais le débit sanguin local est plus important au niveau des muscles laryngés, d'où leur curarisation plus rapide (15). Le monitoring à l'induction doit étudier un muscle dont la biodisponibilité est similaire aux muscles laryngés. Le muscle orbiculaire (16) de l'œil fut le choix initial, mais de récentes

études ont démontré le muscle sourcilier comme étant le plus proche des muscles laryngés, et donc celui recommandé pour la surveillance (17).

Afin de savoir quand intuber, une analyse qualitative visuelle du Train de quatre (TOF) est recommandée. Les experts considèrent qu'une abolition des quatre réponses du muscle sourcilier permet l'intubation.

2- ENTRETIEN DE L'ANESTHESIE

Le monitoring de la curarisation en péri-opératoire permet l'adaptation des posologies à la réinjection de curare. Le choix du site et du type de stimulation est fonction de la profondeur du bloc souhaitée. Pour une curarisation profonde, la disparition des quatre réponses au TOF sur l'adducteur du pouce n'exclut pas le risque de toux en raison d'une résistance élevée du groupe musculaire au curare. L'utilisation du compte post tétanique sur l'adducteur du pouce prédit le début de la décurarisation. L'analyse du TOF sur le muscle sourcilier permettra de prédire le niveau de curarisation du diaphragme et des muscles grands droits (18). L'objectif sera de maintenir une ou deux réponses visuelles au TOF. Pour les chirurgies ne nécessitant pas de curarisation profonde, un monitoring de l'adducteur du pouce avec comme objectif une ou deux réponses sera suffisant.

3 -REVEIL ANESTHESIQUE

Il s'agit de la phase où le patient récupère une ventilation spontanée permettant un sevrage du respirateur, son état de conscience, ses réflexes entre autres de déglutition permettant une protection des voies aériennes supérieures. Les curares vont perturber la musculature pharyngolaryngée, inhibant les réflexes de protection des voies aériennes

supérieures, responsables de micro-inhalations délétères sur le plan pulmonaire. Ce groupe musculaire est très sensible au curare, contrairement au muscle orbiculaire de l'œil ou au muscle sourcilier qui ne sont pas recommandés pour le monitoring à cette phase (19). L'adducteur du pouce sera le meilleur représentant des muscles suprahyoïdiens, et donc recommandé pour le monitoring à cette phase de décurarisation. Actuellement, pour la décurarisation, le rapport T4/T1 doit être supérieur à 90% pour éviter les risques pulmonaires dus à une curarisation résiduelle. Différents monitorages sur l'adducteur du pouce peuvent être utilisés. L'analyse visuelle du TOF est insuffisante à cette phase, puisque quatre réponses au TOF équivalent à 40% de récupération. L'analyse du DBS permet au mieux de voir une récupération équivalente à 70% avec le risque de curarisation résiduelle. A la phase de réveil anesthésique, la décurarisation devra être monitorée par l'analyse quantitative du TOF au niveau du muscle adducteur du pouce (13,15,16,20–22).

Muscle stimulé	Type de stimulation	Induction	Entretien		Antagonisation	Décurarisation
			Curarisation profonde	Curarisation modérée		
Adducteur du pouce	TOF Train de quatre	Utilisable		Recommandé	Recommandé	Recommandé
	PTC compte post tétanique		Recommandé			
	DBS stimulation double burst					Utilisable
Muscle sourcilier	TOF	Recommandé	Recommandé	Utilisable		

Tableau 2: Récapitulatif de l'utilisation du monitoring peropératoire, traité d'anesthésie générale, DALENS (Arnette) 2001 (2).

ANTAGONISATION

DE LA

CURARISATION

A- CURARISATION RESIDUELLE

1- DEFINITION

Le niveau de curarisation en fin d'intervention peut être variable, en particulier si le clinicien réinjecte un myorelaxant peu avant la phase de réveil, le niveau de curarisation sera probablement important. Il existe une grande variabilité interindividuelle quant à la métabolisation des curares, empêchant de prédire le niveau de curarisation du patient avec les seules données pharmacodynamiques et critères extrinsèques au patient tel que le moment d'injection.

Le monitoring de la curarisation, qualitatif ou quantitatif, reste indispensable à la phase de réveil ; permettant ainsi d'observer différents niveaux de curarisation :

- une curarisation très profonde: TOF et PTC nuls.
- un bloc neuromusculaire profond : TOF=0 et PTC=1.
- un bloc neuromusculaire modéré : $1 < \text{TOF} < 3$.
- une curarisation résiduelle : 4 réponses au TOF, TOF < 90%.
- une récupération musculaire considérée comme normale pour un T4/T1 > 90%.

La curarisation résiduelle se définit comme la persistance de l'action des agents bloquants, la jonction neuromusculaire, provoquant une restitution incomplète de la force musculaire. L'élimination des curares reste indispensable avant l'extubation du patient en fin d'intervention. Une enquête nationale des pratiques sur l'utilisation des curares est réalisée par Duvaldestin en 2008, mettant en évidence un manque d'antagonisation de la curarisation. En effet l'antagonisation des curares était systématique, fréquente, épisodique ou exclue pour 6%, 26%, 55% et 13 % des répondants au questionnaire (23).

2- INCIDENCE

La question de la curarisation résiduelle conduit à l'utilisation de monitoring neuromusculaire, permettant sa mesure. Les conséquences d'une curarisation résiduelle en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI) sont connues et potentiellement graves, en particulier sur la sécurité des voies aériennes supérieures.

En 1999 l'utilisation de curare fit l'objet de recommandations encadrant nos pratiques en France suite à une conférence de consensus sur l'utilisation des curares en anesthésie (11). Malgré ces recommandations, en 2000, Baillard & al. retrouvaient dans leur étude des taux élevés de patients insuffisamment décurarisés, 33% des patients présentant un $T_4/T_1 < 70\%$, et 62% avec un rapport $T_4/T_1 < 90\%$ (24).

En 2003 Debaene & al. montraient qu'une décurarisation complète pouvait être longue chez certains patients malgré l'utilisation de pachycurare à demi-vie courte, puisque 2 heures après une injection unique, 16% avaient un $T_4/T_1 < 70\%$ et 45% des patients avaient un rapport $T_4/T_1 < 90\%$ (Figure 5). Ces études nous montrent l'importance de l'antagonisation des patients ayant bénéficié de curare.

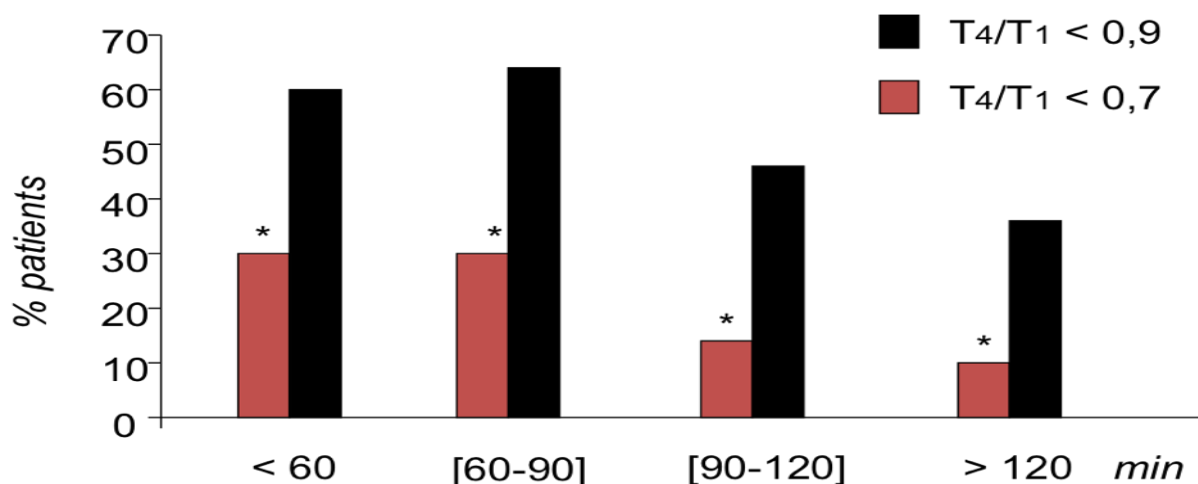


Figure 5 : Incidence de la curarisation résiduelle, Debaene & al. Anesthesiology 2003 (25).

En 2008 une enquête de pratique sur l'utilisation des curares en France chez l'adulte montrait que seulement 6% des praticiens avaient recours systématiquement à la néostigmine et 26% fréquemment pour l'antagonisation de la curarisation. Le monitoring de la curarisation était déclaré être utilisé dans 52% pour une injection unique et 74% des cas pour des doses répétées. Avant l'administration de néostigmine, 74% des praticiens interrogés déclaraient monitorer la curarisation (Tableau 3) (23).

Taux d'utilisation d'un monitoring après curarisation

	CHG (%)	CHU (%)	PSPH (%)	Privé (%)	Global (%)
Après dose unique	60	61	65	31	52
Après dose répétée	81	84	87	55	74

Tableau 3 : défaut de recours au monitoring de la curarisation, Duvaldestin et al. 2008 (23).

Un rapport T4/T1 à 70% était longtemps considéré comme un taux suffisant de décurarisation. A l'heure actuelle, on sait qu'une curarisation résiduelle persiste jusqu'à un T4/T1 à 90%, avec des conséquences respiratoires à type de désaturation (26) ou d'inhalation (27), des fausses routes avec trouble de la déglutition (7), une baisse du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage observés jusqu'à un $T4/T1 \leq 90\%$ (28).

En 2005, une étude hollandaise sur plus de 800 000 dossiers de 1995 à 1997 montrait que la curarisation et son antagonisation étaient des facteurs significatifs de baisse de mortalité liée à l'anesthésie (29).

3- FACTEURS DE RISQUES

a- Liés au patient

Les curares utilisés dans notre pratique possèdent des demi-vies propres, mais ne permettent pas de prévoir avec certitude la durée d'action du curare. Ceci peut varier en fonction du terrain :

- L'âge : Chez le nouveau né il existe une immaturité des récepteurs de la jonction neuromusculaire, ce qui allonge la durée d'action. L'altération de la fonction hépatique ou rénale, comme chez la personne âgée, peut entraîner un allongement de la durée d'action des curares stéroïdiens. En revanche les curares de la famille des benzyloquinolines ne sont pas sensibles aux variations de la clairance hépatique et rénale car ils sont métabolisés par la voie de Hofmann ou par les pseudocholinestérases (30).

- Une pathologie neuromusculaire : C'est le cas de la myasthénie, qui par baisse des récepteurs à l'acétylcholine, provoque une potentialisation des curares, obligeant à diminuer les doses et à monitorer précisément la curarisation de façon prolongée avec le risque de curarisation très prolongée, et la contre-indication relative à l'antagonisation de par son efficacité partielle (31).

- l'obésité : Encore sujette à controverse. Les doses utilisées doivent être adaptées et calculées sur la base du poids idéal et non poids réel. Un monitoring précis sera encore nécessaire chez ces patients (31).

b- Liés au curare

Les études ayant comparé l'incidence de curarisation résiduelle ont mis en évidence une augmentation significative du risque de bloc neuromusculaire prolongé avec les curares de longue durée d'action, tels que le pancuronium, actuellement abandonné en clinique et plus commercialisé à cause de la longue durée d'action. Les curares de durée d'action intermédiaire tel que l'atracurium ou le cisatracurium, sont moins pourvoyeurs de curarisation résiduelle au réveil, mais le risque est toujours présent, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en perfusion continue (32).

c- Liés à l'anesthésie

Certaines substances utilisées lors de l'anesthésie peuvent avoir un effet potentialisateur sur le myorelaxant, tels que des antibiotiques (clindamycine, aminoside), des antiarythmiques (quinidine, sulfate de magnésium). L'hypothermie augmente la durée du bloc neuromusculaire, le type de curare utilisé peut être influencé par la température tels que le vécuronium (33) et l'atracurium (34). Une température corporelle de 36°C minimum est recommandée (35).

d- Liés au monitoring

Il a été démontré que l'absence de monitoring est un risque majeur de curarisation résiduelle au réveil (29). Mais la mise en place de monitoring ne protège pas entièrement de ce risque, l'analyse des données du monitoring peut s'avérer complexe, avec des erreurs possibles (36,37).

4- COMPLICATIONS

a- Effets de la curarisation résiduelle sur la ventilation

La présence de curare lors du réveil anesthésique peut être responsable de trois modifications majeures de l'appareil respiratoire, telles que l'altération de la mécanique ventilatoire, une baisse de la réponse à l'hypoxie et à la modification de la capnie.

* La mécanique ventilatoire

Un haut niveau de curarisation est responsable d'une altération de la mécanique ventilatoire. Le maintien d'une ventilation de repos efficace est effectivement compatible avec une curarisation résiduelle ; la ventilation-minute reste identique grâce à l'augmentation de la fréquence respiratoire pour compenser une baisse du volume courant. Au-delà de 70% de T4/T1, la mécanique ventilatoire est normale, raison pour laquelle, les patients étaient longtemps extubés à partir de ce seuil.

* La régulation de la respiration.

En 1990 Eriksson & al. mettaient en évidence une baisse de réponse à l'hypoxie chez des volontaires sains avec un rapport T4/T1 < 70% (26,38). Ces volontaires sains étaient maintenus en normocapnie et soumis à une modification de la saturation jusqu'à 84% avec mesure de la ventilation-minute en réponse à l'hypoxie. Une baisse de 30% de la réponse ventilatoire a été mise en évidence, s'expliquant par une dépression de la sensibilité des chémorécepteurs carotidiens par blocage des récepteurs cholinergiques. Ces résultats sous-entendent une éventuelle potentialisation des hypnotiques et morphiniques résiduels au réveil (39). Pour la réponse ventilatoire à l'hypercapnie, la même équipe réalise une étude similaire un an plus tard. Les patients étaient maintenus en normoxie et soumis à une variation de la

capnie, une augmentation progressive de la capnie avec monitoring de la PEtCO₂. Aucune modification de la ventilation-minute n'était notée avant une capnie à 50mmHg.

b- Protection des voies aériennes et complications respiratoires

Avant extubation de la trachée, la récupération d'un tonus musculaire normal des muscles des voies aériennes supérieures est indispensable. En 1991, Isono & al. ont démontré, sur volontaires sains, partiellement curarisés par du pancuronium, qu'il existait une baisse significative de l'activité des muscles supra-hyoïdiens provoquant des troubles de la déglutition avec risque de micro-inhalation, et ceci même pour un rapport T4/T1 > 80% (40). En 1997, Eriksson & al. montraient que les muscles constricteurs du pharynx responsables de la déglutition et du tonus de sphincter supérieur de l'œsophage étaient sensibles aux curares, et à faible niveau de curarisation tel qu'un rapport T4/T1 compris entre 70% et 90% (7). Berg & al. démontraient à la même époque les micro-inhalations comme causes de pneumopathies plus fréquentes dans le groupe de patients ayant reçu du pancuronium (17%) que dans le groupe vécuronium ou atracurium (4%). Ces troubles de coordination des muscles pharyngés peuvent contribuer à l'hypoxie en obstruant la filière respiratoire en particulier sur le patient en décubitus dorsal (Tableau 4) (39).

c- Inconfort du patient

La persistance d'une faible quantité de curare est responsable d'inconfort chez le patient. En effet Eriksson & al. montraient en 1997, sur volontaires sains ayant reçu de faibles doses de curare, l'existence de trouble de la déglutition, d'une diplopie, d'incapacité à s'asseoir, ces symptômes étaient très anxiogènes chez ces patients (7). A la même période,

Kopman & al. montraient la présence de ces mêmes symptômes chez 10 volontaires sains curarisés par du mivacurium avec un rapport T4/T1 compris entre 70% et 90%, ils remarquaient la disparition de ces symptômes lorsque le rapport T4/T1 devenait supérieur à 90% (41).

Conséquences cliniques des différents niveaux de curarisation résiduelle

Valeur de T4/T1 à l'adducteur du pouce	50%	80%	100%
Volume courant	Normal	Normal	Normal
Capacité vitale forcée	Souvent diminuée	Souvent normale	Normale
Réflexes de déglutition	Significativement diminués	diminués	habituellement normaux
Intégrité des voies aériennes supérieures	Significativement diminuée	diminuée	habituellement normale
Réponse respiratoire à l'hypoxie	Souvent diminuée	Souvent normale	Normale

Tableau 4 : Effets cliniques de différents niveaux de curarisations en fonction de la valeur du T4/T1

d- Moyens diagnostics de curarisation

L'évaluation de la curarisation résiduelle repose sur trois types de tests : cliniques, instrumentaux quantitatifs et instrumentaux qualitatifs.

* Les moyens cliniques

Actuellement non utilisés par manque de fiabilité, de faible sensibilité et de très moyenne spécificité. Certaines drogues anesthésiques empêchent parfois leur réalisation.

- Le Head Lift Test : la capacité à soulever la tête au dessus du plan du lit durant 5 secondes. La première barrière à son utilisation est la difficulté de compréhension à la phase de réveil. Ce test possède une faible sensibilité dans le diagnostic de curarisation résiduelle et une mauvaise corrélation entre le rapport T4/T1 et sa positivité (41–43).

- le Tongue Depressor Test : le patient doit tenir un abaisse-langue serré entre ses incisives pour évaluer la force musculaire des masséters. Il permettrait une meilleure détection de la curarisation résiduelle, jusqu'à un rapport T4/T1 à 86% selon Kopman & al.(41). Là encore il présente une importante lacune, car la sonde d'intubation orotrachéale empêche sa réalisation, de même que la compréhension à la phase de réveil.

* Les moyens instrumentaux qualitatifs

Il s'agit de la détection clinique (visuelle ou tactile) de la fatigue musculaire après stimulation électrique. La stimulation électrique est généralement appliquée au nerf ulnaire afin d'analyser l'adducteur du pouce.

- le train de quatre (TOF) : manque de sensibilité, car à partir d'un rapport T4/T1 à 40%, le clinicien conclut à l'absence de fatigue musculaire (42,44).

- le double burst (DBS) : plus précise que l'évaluation tactile du TOF, mais ne permet pas la mise en évidence d'une curarisation résiduelle, qui correspond à un $T4/T1 > 60\%$ (10), sa sensibilité à détecter un rapport $T4/T1 < 90\%$ est de 14% (25).

* Les moyens instrumentaux quantitatifs

Il s'agit du seul moyen de détecter une curarisation résiduelle, l'analyse quantitative du rapport T4/T1. La définition de récupération musculaire complète obtenue pour un TOF ratio à 0,9 a été établie dans les années 1990 pour un monitoring par mécanomyographie. Malgré toutes les précautions prises pour la mesure du TOF ratio en accéléromyographie (AMG), il semble que cette valeur de 0,9 soit insuffisante et qu'un seuil de 1,0 soit nécessaire en AMG afin de confirmer cette complète récupération neuromusculaire (45).

B- ANTAGONISATION D'UN AGENT CURARISANT

Afin d'éviter la curarisation résiduelle aux patients, le clinicien possède deux possibilités :

- la décurarisation spontanée sur patient endormi, avec monitoring de la curarisation jusqu'à obtention d'un TOF > 90%. Cette solution reste peu compatible avec une activité de bloc opératoire nécessitant une rentabilité d'actes opératoires. Cette option est réalisable en SSPI sur patient sédaté, monitoré et surveillé par un personnel compétent, et disponible. Elle reste cependant la seule solution en cas de contre-indication aux antagonistes des curares. En réanimation, la décurarisation spontanée sur patient sédaté reste la plus pratiquée, avec monitoring de la décurarisation.

- l'antagonisation pharmacologique des curares, permet d'obtenir un TOF > 90% afin de réveiller et extuber le patient.

Il existe deux molécules pour antagoniser les curares, la néostigmine, la plus ancienne et plus utilisée et le sugammadex, récemment mis sur le marché.

1- LA NEOSTIGMINE, PROSTIGMINE®

Utilisée dans la décurarisation mais également dans la myasthénie. C'est la molécule la plus utilisée pour antagoniser les curares non dépolarisants.

a- Mode d'action

La néostigmine est un parasymphomimétique et anticholinestérasique, elle n'est pas un antagoniste spécifique des curares, elle permet une antagonisation indirecte des curares non dépolarisants.

Elle inhibe l'acétylcholinestérase, permettant une augmentation de la concentration de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique et ainsi le déplacement des molécules de curares des récepteurs spécifiques. L'acétylcholine en excès se fixe sur les récepteurs muscariniques responsables des effets parasymphomimétiques de la néostigmine (bradycardie, sueur, hypersialorrhée, diarrhée). L'association d'une molécule anti-muscarinique est alors recommandée.

Le délai d'action de cette molécule est lent, son effet est maximal entre 7 et 11 minutes après injection, sa durée d'action est comprise entre 60 et 120 min. la rapidité d'antagonisation est dépendante du curare utilisé, puisque la vitesse de décurarisation résulte de l'action anticholinestérasique de la néostigmine ainsi que la décurarisation spontanée.

La néostigmine a un effet plafond, toute augmentation de dose au-delà d'un seuil, n'entraînera pas d'antagonisation plus importante du bloc neuromusculaire ; avec risque d'effets délétères paradoxaux au-delà de 60µg/Kg, avec blocage musculaire. Fuchs-Buder et al. montraient qu'une dose de 20µg/Kg suffisait à l'antagonisation d'un bloc neuromusculaire induit par atracurium (46). L'antagonisation des curares non dépolarisants ne peut donc être

réalisée qu'à partir d'une décurarisation spontanée amorcée. Dans le cas contraire, l'acétylcholine présente dans la fente synaptique sera en quantité insuffisante pour prendre la place des molécules de curares fixées aux récepteurs postsynaptiques et lorsque l'effet de la néostigmine sera épuisé, il risque la persistance de molécules de curares actives au niveau des plaques neuromusculaires, avec recurarisation possible (8). Cette recurarisation risque de survenir à distance du réveil, lorsque le patient est sorti de SSPI et se retrouve en surveillance horaire dans sa chambre.

b- Indication et posologie

La néostigmine va être utilisée pour antagoniser un bloc neuromusculaire de profondeur modérée. Les recommandations actuelles autorisent l'antagonisation d'un curare non dépolarisant d'action intermédiaire lorsque 2 réponses sont détectées au TOF (47,48). L'objectif étant d'obtenir un rapport T4/T1 > 90% afin d'extuber le patient. Récemment Plaud & al. ont proposé une antagonisation à partir de 4 réponses au train de quatre, en se basant sur le délai nécessaire pour récupérer un TOF > 90% (45).

Les recommandations actuelles ne tiennent pas compte des faibles niveaux de curarisation afin de déterminer la dose de néostigmine. Chaque patient curarisé reçoit une injection de néostigmine de 40 µg/Kg associé à 10 à 15 µg/Kg d'atropine et ceci quel que soit le niveau de curarisation.

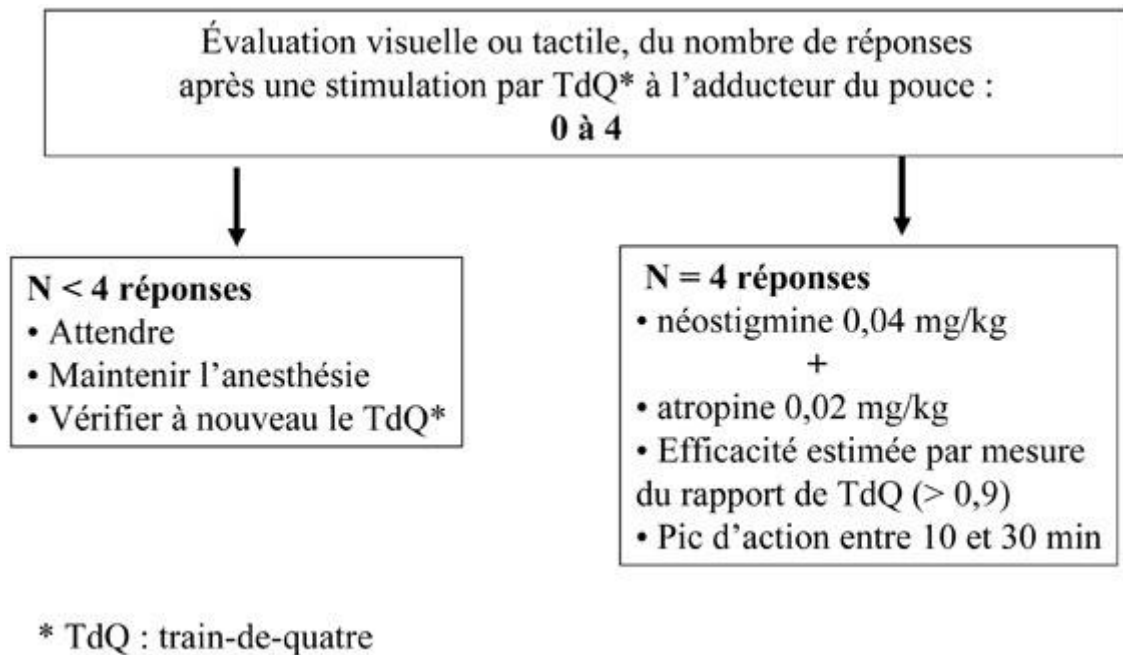


Figure 6 : Algorithme de plaud & al. AFAR, 2009 (49).

Les contre-indications de la néostigmine sont: un antécédent allergique à cette molécule, la maladie de Parkinson, l'asthme en période instable, un bloc neuromusculaire profond. La néostigmine est à utiliser avec précaution chez le patient myasthénique à cause du risque de recurarisation secondaire important.

La néostigmine présente des effets indésirables, tels que l'augmentation de l'activité cholinergique muscarinique pouvant être responsable de nausées, d' hypersalivation, de bradycardie, de crampes abdominales, de fasciculations ; d'où l'intérêt de co-administrer un agent antimuscarinique tel que l'atropine. Ainsi aux contre-indications de la néostigmine se rajoutent celles de l'atropine : le glaucome à angle fermé, l'insuffisance cardiaque sévère ou l'angor instable en raison de la tachycardie réactionnelle, les obstacles uréthro-prostatiques par risque de rétention aiguë d'urine, le reflux gastro-œsophagien, l'iléus paralytique, les spasmes de l'œsophage, le mégacôlon toxique, la sténose du pylore et la rectocolite hémorragique.

Conclusion :

Le recours à la néostigmine a permis de faciliter la prise en charge du risque de curarisation résiduelle. Mais son utilisation reste limitée par les contre-indications de la néostigmine et de l'atropine, la nécessité de la décurarisation spontanée amorcée. Il n'existe donc pas de possibilité à décurariser un patient non ventilable, non intubable.

2- LE SUGAMMADEX, BRIDION® UN NOUVEL ANTAGONISTE

Certains oligosaccharides sont connus pour leur capacité à encapsuler, chélater des molécules in vivo. Parmi ces oligosaccharides, il existe une famille de cyclodextrine, des molécules glucidiques disposées en anneau. Ces molécules comprennent un nombre variable de molécules glucidiques les organisant en sous-familles : les alpha-cyclodextrines composées de 6 molécules de sucre, les bêta-cyclodextrines à 7 sucres et gamma-cyclodextrines avec 8 molécules glucidiques.

Les cyclodextrines se présentent sous forme d'un anneau à cavité centrale lipophile et une partie externe hydrophile avec un groupement hydroxyle avec une charge négative. Ces cyclodextrines sont utilisées afin de solubiliser des molécules insolubles, des hormones stéroïdiennes pour les administrer au patient. L'industrie pharmaceutique a utilisé ce type de molécule en anesthésie, en particulier pour la présentation du propofol, permettant de diminuer la douleur liée à son injection, le risque de prolifération bactérienne et la surcharge lipidique (49). Les cyclodextrines ne sont pas métabolisées par l'organisme humain et éliminées sous la même forme par le rein. Les cyclodextrines vectrices d'hormones stéroïdiennes étaient déjà connues, d'où l'idée de les utiliser pour encapsuler les curares

stéroïdiens, pour antagoniser leur effet myorelaxant. La sous-famille gamma a plus d'affinité pour cette catégorie de curare stéroïdien et en particulier pour le rocuronium (50).

Les charges négatives présentes en surface interagissent avec les charges positives des ammoniums quaternaires des curares, ce qui leur permet d'être capturées au centre de la cyclodextrine.

L'interaction électrostatique et hydrophobique faite entre la molécule de rocuronium et la cyclodextrine est forte et prolongée, empêchant leur découplage. Parmi les gamma-cyclodextrines testées, la (per-6-(2-carboxyethylthio)-per-6-deoxy-g-cyclodextrin), renommée sugammadex, possédait la plus grande affinité pour le rocuronium (51). Le sugammadex est une gamma-cyclodextrine à laquelle des chaînes de groupements carboxyles terminaux ont été rajoutée, permettant d'augmenter la taille de la cavité centrale à 1,1 mm, facilitant les interactions électrostatiques avec les groupements ammoniums quaternaires du rocuronium (figure 7).

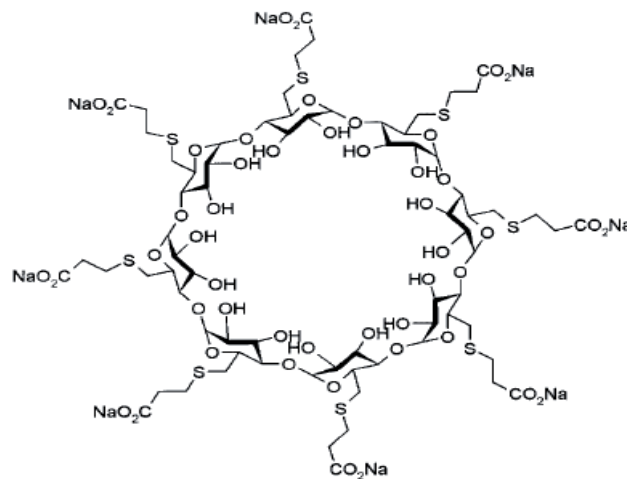


Figure 7 : Structure chimique du Sugammadex, Plaud et al. AFAR 2009 (52)

L'interaction sugammadex-rocuronium nécessite une molécule de chaque (figure 8). La constante d'association est élevée ($10^7 M^{-1}$), et la constante de dissociation très faible, d'où la force de liaison du complexe (50). Le sugammadex a été développé avec le rocuronium mais réagit avec le vécuronium aussi (53).

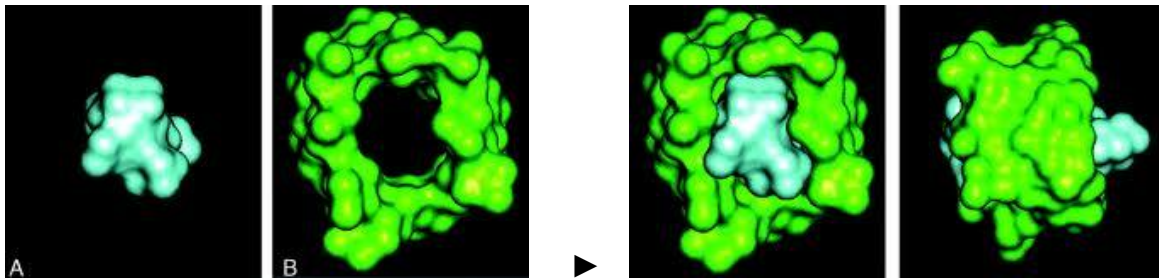


Figure 8 : Structure cristallographique d'une molécule de rocuronium, de sugammadex et de l'association des deux molécules. Plaud et al. AFAR, 2009 (54)

a- Mode d'action

L'exemple du rocuronium sera pris, mais ce modèle reste applicable au vécuronium. Après injection du sugammadex, les molécules de rocuronium présentes dans la circulation sanguine vont être captées. Chaque molécule de rocuronium se couple avec une molécule de sugammadex, entraînant une baisse de la concentration plasmatique de rocuronium (55). Secondairement, une diffusion passive de rocuronium de la fente synaptique vers le plasma s'effectue par gradient de concentration, provoquant le détachement de la molécule de rocuronium du récepteur cholinergique post-synaptique. Ainsi la curarisation s'estompe (Figure 9).

Si la quantité de sugammadex administrée est suffisante, tous les récepteurs post-synaptiques seront libérés du curare et la décurarisation induite sera complète. Par ce mécanisme, le sugammadex est un antagoniste vrai, contrairement à la néostigmine. Pour une décurarisation clinique complète, il suffit de libérer 25% des récepteurs cholinergiques postsynaptiques, appelé la « marge de sécurité » (56).

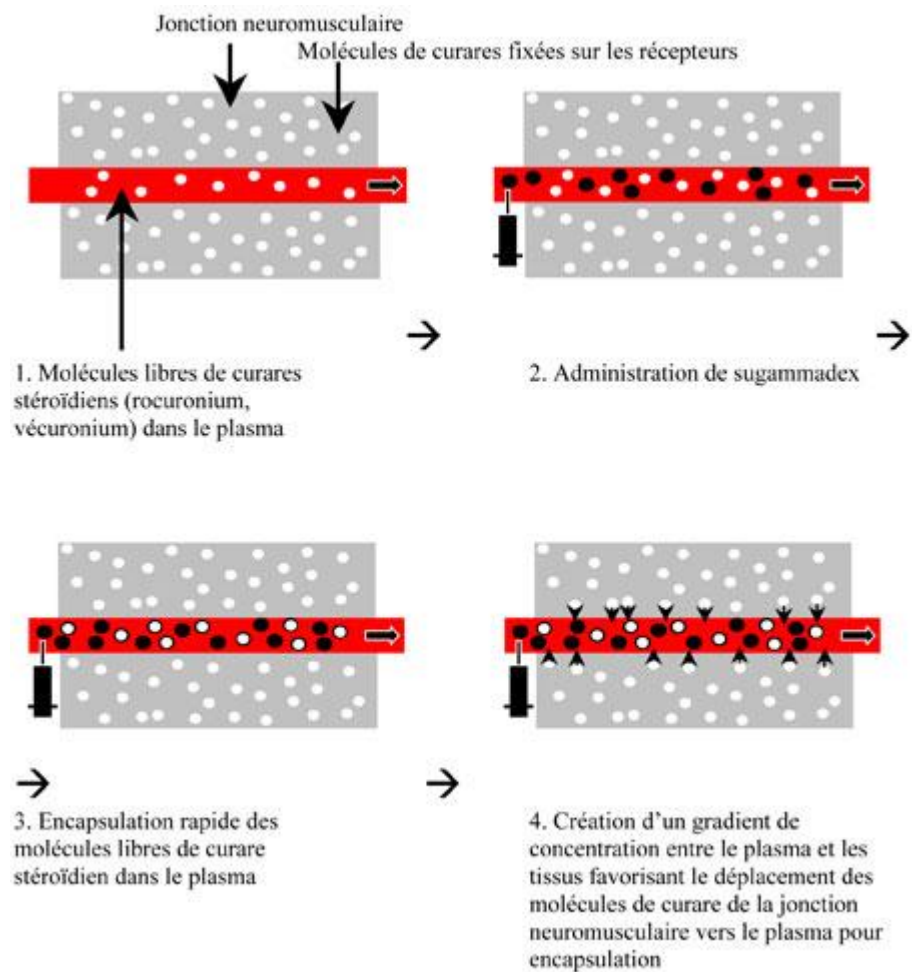


Figure 9 : Neutralisation et récupération des molécules de curare déjà fixées sur les récepteurs postsynaptiques, Raft et al. 51° congrès SFAR, 2009 (57)

Le sugammadex n'ayant pas d'effet sur les autres récepteurs cholinergiques ou muscariniques, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à un anti-cholinergique tel que l'atropine. Dans les minutes suivant l'injection du sugammadex, on observe une augmentation de la concentration de rocuronium dans le plasma par sa diffusion de la fente synaptique vers le plasma. Ce complexe ayant une très forte affinité, il ne peut se dissocier, d'où absence de risque de recurarisation. Ce complexe sugammadex-rocuronium est éliminé dans les urines par filtration glomérulaire, avec une clairance plasmatique estimée à 120 ml/min.

Le sugammadex a été suspecté d'avoir des effets sur d'autres molécules stéroïdiennes, à cause de son affinité pour les curares stéroïdiens. Les réactions entre sugammadex et de nombreuses hormones stéroïdiennes ou médicaments stéroïdiens ont été étudiées. L'affinité du sugammadex est 120 à 700 fois plus importante pour le rocuronium par rapport aux autres molécules. Ceci par une interaction spécifique entre sugammadex et les groupements ammoniums quaternaires des curares stéroïdiens. Les rares interactions observées sont une faible fixation au tamoxifène (17%), norethindrone (14%), béclo méthasone (7%) et l'œstradiol (7%) sans préjuger d'éventuelles conséquences cliniques. Par contre le sugammadex n'a aucun effet sur la succinylcholine, l'atracurium ou le cisatracurium, des études animales ont confirmé l'inefficacité du sugammadex comme antagoniste des curares non stéroïdiens (58).

b- Indication, posologie et utilisation clinique

Le sugammadex permet l'antagonisation de tous les curares stéroïdiens, mais l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne concerne que le rocuronium et le vécuronium. Le pancuronium serait antagonisable mais le délai de décurarisation observé était plus long. Actuellement le pancuronium n'est plus disponible en clinique.

Le sugammadex est utilisé dans trois situations cliniques (59) :

- l'antagonisation immédiate d'une curarisation
- l'antagonisation d'un bloc profond
- l'antagonisation d'un bloc modéré

* L'antagonisation immédiate

Par son rôle d'antagoniste vrai et sa capacité à décrocher les curares stéroïdiens du récepteur postsynaptique, le sugammadex a reçu l'AMM pour l'antagonisation immédiate d'une curarisation par rocuronium seulement, car il a l'affinité la plus forte pour le sugammadex.

Il est possible d'antagoniser un bolus de rocuronium de 1,2 mg/Kg par 16 mg/Kg de sugammadex en 3 minutes après injection de l'antidote. La décurarisation complète, TOF > 90%, est obtenue en 90 secondes après injection de sugammadex. Il serait possible de décurariser un patient en fin d'intervention avec aucune réponse au PTC, mais ce cas ne fait pas partie de l'AMM. Le rocuronium est injecté au patient après s'être assuré qu'il soit ventilable. Cependant, en cas d'induction à séquence rapide, le curare est administré en même temps que l'hypnotique sans vérifier la ventilabilité du patient. Le clinicien a le choix entre deux curares pour les inductions à séquence rapide pour optimiser l'intubation en moins d'une minute : la succinylcholine ou le rocuronium (à posologie double : 1,2 mg/Kg pour raccourcir le délai d'action) (59). En absence de contre-indication (allergie, hyperkaliémie, risque d'hyperthermie maligne, déficit en pseudocholinestérase) c'est la succinylcholine qui devra être utilisée. En revanche en cas de contre-indication, c'est le rocuronium qui sera employé. Après une induction à séquence rapide, si la patient s'avère être inventilable et inintubable, l'apnée induite par le rocuronium est estimée à dix minutes, le sugammadex offre

la possibilité de réverser en 90 secondes l'effet du rocuronium avec la récupération des fonctions respiratoires.

* L'antagonisation d'un bloc profond

Le bloc profond se définit par une curarisation, avec un PTC compris entre une et deux réponses et un TOF à deux réponses à l'adducteur du pouce. Le sugammadex, contrairement à la néostigmine peut être utilisé pour antagoniser un bloc profond induit par le rocuronium ou le vécuronium (59).

Il n'existait aucune alternative à la décurarisation spontanée avant la mise à disposition du sugammadex.

En administrant 4 mg/Kg de sugammadex à un patient avec un bloc profond, il est possible d'obtenir une décurarisation complète en environ 3 minutes, sans risque de recurarisation. Le sugammadex permet le maintien d'un bloc profond durant toute la chirurgie facilitant la tâche au chirurgien jusqu'au dernier point de fermeture des plans musculaires sans devoir anticiper un réveil anesthésique précocement. Jusqu'alors, il fallait choisir entre les conditions chirurgicales optimales jusqu'à la fin de l'intervention et l'anticipation des temps opératoires afin de réveiller le patient rapidement sans immobiliser l'équipe médico-chirurgicale en salle d'opération ou encore bloquer un lit de SSPI avec un patient curarisé et sédaté en attendant une décurarisation spontanée compatible avec une extubation ou une décurarisation chimique (60). Ce nouvel antagoniste permet d'allier une prise en charge optimale et sécuritaire avec les contraintes médico-économiques (61). Le coût de l'utilisation de sugammadex reste non négligeable, ceci reste à évaluer avec le temps gagné lors de son utilisation et le coût du personnel et des locaux pendant cette période.

* L'antagonisation d'un bloc modéré

Un bloc neuromusculaire modéré est considéré à partir de deux réponses et plus au TOF. Il est nécessaire d'envisager une antagonisation de la curarisation jusqu'à un rapport T4/T1 au TOF > 90%. Au-delà de ce seuil, le patient est considéré comme décurarisé.

Pour un bloc modéré, 2 mg/Kg de sugammadex permettront d'obtenir en moins de 5 minutes un TOF à 90%, sans risque de recurarisation (62). En cas de décurarisation spontanée après une injection unique de 0,6 mg/Kg de rocuronium ou 0,1 mg/Kg de vécuronium, le délai moyen d'obtention d'une décurarisation à partir d'un T4/T1 > 2 réponses est de 21 minutes pour le rocuronium et 50 minutes pour le vécuronium.

Le sugammadex par rapport à l'association néostigmine-atropine se différencie par le délai d'action en faveur du sugammadex (5), la place de cette molécule est de palier aux situations où la néostigmine ou l'atropine restent contre-indiquées. Dans le cas des patients coronariens instables, l'antagonisation au sugammadex éviterait la potentielle tachycardie entraînée par l'usage de l'atropine.

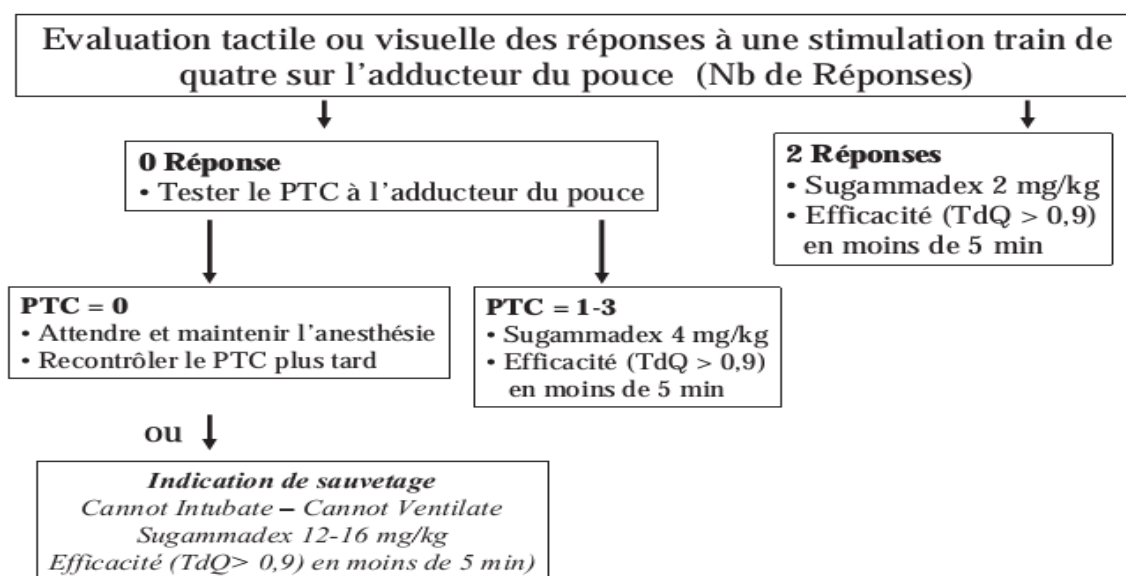


Figure 10: Algorithme d'antagonisation par le sugammadex, Debaene et al. AFAR 2009 (6).

c- Situations particulières et sugammadex

L'hypersensibilité au sugammadex ou à ses excipients contre indique l'usage de cet antagoniste. L'action du sugammadex n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, seule l'élimination du complexe sugammadex-rocuronium sera tardivement excrétée dans les urines. Malgré l'absence de donnée scientifique retrouvée dans les études concernant le risque de recurarisation secondaire lors l'insuffisance rénale, en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, cet antagoniste peut être utilisé mais le sugammadex n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure 30 ml/min et/ou patient dialysé (63).

Il n'y a pas d'adaptation de la posologie en cas de sujet âgé ou d'insuffisance hépatique. Mais le délai de décurarisation peut être allongé chez les patients présentant une insuffisance circulatoire ; une maladie cardio-vasculaire, un état œdémateux (64). Chez les patients obèses, la posologie de sugammadex se base sur le poids réel (65,66). En pédiatrie une posologie de 2 mg/Kg afin d'antagoniser un bloc modéré induit par le rocuronium chez l'enfant de plus de 2 ans est autorisée. Le manque d'étude ne nous permet pas son utilisation dans d'autres situations (67). Les halogénés, administrés à concentration suffisante, peuvent entraîner un allongement de la durée de curarisation, ainsi que de la décurarisation.

Lorsqu'un patient a bénéficié d'une antagonisation par sugammadex au décours d'une intervention, si le cas d'une ré-intervention est prévu dans les 24 heures, les curares stéroïdiens ne pourront pas être utilisés. Il faudra avoir recours aux benzyloquinolines. Au-delà d'un délai de 24 heures, le sugammadex est considéré comme totalement éliminé permettant à nouveau une curarisation par des curares stéroïdiens.

Certaines molécules provoquent des interactions par déplacement avec le sugammadex, d'où l'intérêt d'une surveillance de la décurarisation et de guetter l'apparition

d'une éventuelle recurarisation secondaire. Eviter si possible la prise de molécules telles que le torémifène, l'acide fusidique ou la flucloxacilline, responsables de l'interaction le jour de l'intervention pour minimiser le risque. Pour les contraceptifs il existe des interactions par fixation, provoquant une baisse de leur concentration plasmatique sans effet sur l'action antagoniste du sugammadex. Pour les contraceptifs stéroïdiens oraux, l'injection de sugammadex sera équivalente à l'oubli d'une prise. Pour les contraceptifs hormonaux non oraux, la patiente devra utiliser une autre méthode de contraception durant 7 jours (59).

Des études in vitro ont mis en évidence des modifications de résultats de dosages pour la progestérone sérique, le TCA (temps de céphaline activé) et l'INR (international normalized ration), actuellement Raft et al. étudient l'impact du sugammadex sur la coagulation in vivo (68).

Conclusion :

La mise à disposition d'un antagoniste vrai de curares stéroïdiens semble modifier nos pratiques anesthésiques. Sa vitesse d'action à décurariser un bloc neuromusculaire induit par des curares stéroïdiens en fait un atout pour la pratique clinique, permettant la disparition de bloc neuromusculaire insuffisant en fin d'intervention, qui faciliterait les gestes chirurgicaux. Il ne sera plus nécessaire d'attendre le début de la décurarisation spontanée pour antagoniser le bloc, ce qui permet de raccourcir le délai de réveil, le nombre de patients transférés en SSPI curarisés et sédatés, et ainsi d'empêcher l'embolisation d'un lit de SSPI. La contrainte reste le choix entre deux curares stéroïdiens : le vécuronium ou le rocuronium. Ce nouvel antagoniste reste dans la lignée du propofol ou du rémifentanyl : une anesthésie rapidement réversible, permettant un virage dans nos pratiques anesthésiques.

LE CHANGEMENT

DE NOS

PRATIQUES

Depuis une trentaine d'années nous sommes dans une profonde mutation qui atteint tous les secteurs de la société, avec de multiples évolutions.

A- LA PERCEPTION DU CHANGEMENT (selon R.Vaillancourt)

Le changement est constitué de trois composantes : une composante objective désignant le but recherché, une composante subjective pour l'effet désiré et une composante intégrante pour le processus utilisé. C'est la relation entre ses trois composantes qui assure la réussite du changement (69).

1- LA COMPOSANTE OBJECTIVE DU CHANGEMENT

Il s'agit de la composante la plus connue, permettant de préciser la direction du changement, et parfois nécessaire pour mobiliser un ensemble d'individus. Le projet de changement se veut baser sur une aura rationnelle. Il se présente comme un projet réfléchi, sérieux. Cette composante objective du changement suscitera des paradoxes dont les effets seront perçus ultérieurement.

Le premier de ces paradoxes sera l'instabilité qu'engendre le projet de changement ainsi que l'effort nécessaire fourni par les gestionnaires à la présentation du changement tout en assurant une continuité.

Le second paradoxe porte sur la présentation des possibilités en faisant l'état des limites du changement, par exemple les contraintes réglementaires ou budgétaires. Le changement créé un déséquilibre permettant un apprentissage et une croissance (69). Malgré les efforts d'adaptation et réformes diverses subis par les réseaux publics de santé, on

recherche encore la clef de la bonne organisation des services permettant de se rendre compte des besoins du patient.

Le troisième de ces paradoxes, le plus récent, porte sur les gestionnaires du changement. En effet le rôle du gestionnaire est de maintenir un univers stable avec un équilibre acceptable. Dans ce contexte, le choix du gestionnaire s'appuie donc sur sa capacité à maintenir un système sans trop de perturbation. En période d'incertitude, cette capacité devient un handicap, car ces gestionnaires n'ayant pas su voir venir les changements, doivent mettre en place une réforme ; alors que des ajustements organisationnels auraient pu être mis en place au fur et à mesure afin d'assurer une continuité adaptée au service.

2- LA COMPOSANTE SUBJECTIVE DU CHANGEMENT

Le changement naît de la nécessité. Tout dépend de ce que le gestionnaire conçoit comme nécessité pour l'organisation. Par exemple, dans le domaine privé, la rentabilité ou le maintien d'une position concurrentielle sur le marché poussera le gestionnaire à entreprendre des changements qui répondront à leur exigence. Ici les composantes objectives et subjectives du changement se rejoignent, car le gestionnaire et les employés comprendront l'importance de la rentabilité. Contrairement au secteur public et particulièrement celui de la santé, le « nécessaire » n'obéit pas aux mêmes règles. Habituellement le secteur public se focalise sur l'efficacité plus que sur l'efficience. Le processus de changement est voté par un comité non gestionnaire. Malheureusement la période entre la décision et sa mise en application est longue. De plus le bénéfice attendu ne sera pas perçu comme dans le secteur privé, car la rentabilité économique ne concerne pas chaque individu de près et le déséquilibre provoqué par le changement paraît plus difficilement acceptable (70).

3- LA COMPOSANTE INTEGRANTE DU CHANGEMENT

Cette composante assure le bon déroulement du processus de changement ainsi que sa mise en œuvre afin d'atteindre l'objectif et l'effet désiré. Le gestionnaire en assure le bon déroulement en combinant la composante objective (le pourquoi il faut changer); et la composante subjective (à quoi ça nous sert de changer). Ceci dans le but de mettre en place un apprentissage pour passer d'une situation connue à une situation inconnue. C'est par la perception de l'adaptation du changement que la valeur du projet sera comprise par les employés, ainsi que la confiance dans le projet. Ces différentes perceptions et rapports entre gestionnaires/employés ont pour fonction la mise en œuvre d'un processus d'apprentissage continu afin d'acquérir des connaissances. Par cette perception, s'ils jugent le rapport au gestionnaire positif, les employés montreront une certaine ouverture au changement. C'est au gestionnaire ayant un rapport d'autorité, de faire en sorte que le rapport soit bien perçu. Cette démarche intégrante qui se construit, s'appuie sur un climat de confiance instauré par le gestionnaire.

B- LA RESISTANCE AU CHANGEMENT (selon J.Trémintin)

Toute tentative de changement dans l'organisation du travail provoque des phénomènes de résistance aux modifications de façon active ou passive face aux propositions d'évolution. Ces comportements s'expliquent par de nombreux mécanismes psychosociologiques (71) :

- L'approche cognitive : le fonctionnement mental de notre société actuelle rend incompatible une idée et son contraire. La cohabitation des deux idées bloque l'individu, l'obligeant à trouver un compromis. Il est plus aisé de choisir l'une

des deux solutions. Mais notre côté rationnel nous conduit à garder ce qui confirme l'idée préalable, l'idée la plus simple, la plus sécurisante, demandant le moins d'effort d'adaptation.

- La deuxième approche, la systémie : élément essentiel régissant tout le système, le principe même de l'homéostasie qui tend à préserver l'équilibre établi. Tout mouvement générant sa remise en cause provoque une contre-force qui va tenter de conserver l'état antérieur.
- L'approche psychosociologique : évoquant la pression d'une conformité sociale. L'innovation est le plus souvent minoritaire, s'opposant à l'avis général majoritaire auquel les individus se rattachent par besoin d'appartenance et d'identification.

C- LE CHANGEMENT EN ANESTHESIE-REANIMATION

L'anesthésie-réanimation s'est construite grâce aux différentes expériences qui ont changé nos pratiques au cours du temps, avec une évaluation des bénéfices-risques à chaque évolution de notre spécialité.

Comparée à l'histoire des autres disciplines médicales, l'anesthésie-réanimation est d'apparition récente. L'anesthésie est née au XIX^{ème} siècle avec l'usage du protoxyde d'azote, du chloroforme et de l'éther. Importé des Etats-Unis en 1846, la question de ses risques et conséquences est rapidement posée. La seconde composante, la réanimation née au Danemark en 1952, lors d'une épidémie de poliomyélite, avec des patients paralysés nécessitant une ventilation artificielle mise au point pour l'anesthésie (72). Ainsi l'anesthésie empêchait de souffrir, mais pouvait provoquer la mort et la réanimation suppléait aux défaillances

d'organes. Ces disciplines obligeaient à une évaluation régulière du bénéfice/risque lors d'essais de nouvelles pratiques (73).

1- LES DEBUT DE L'ANESTHESIE MODERNE

Plusieurs techniques encore actuellement employées, sont nées après la deuxième guerre mondiale, avec une réputation de dangerosité. Le Thiopental, Penthotal®, était accusé d'avoir fait plus de morts de soldats américains à Pearl Harbor que les bombes japonaises (74). Les curares étaient aussi accusés d'augmenter la mortalité (75). Cette rumeur a été corrigée par l'explication de la nécessité d'y associer une ventilation mécanique avec intubation trachéale. C'est par une connaissance épidémiologique et la compréhension du mécanisme des accidents que sont nées les conditions nécessaires au progrès, permettant de cibler et d'orienter les recherches (76). Chaque médecin par son expérience a permis une précision dans les diagnostics, les mécanismes. Lors d'accidents anesthésiques, la question de l'évitabilité était posée.

Le nombre d'accidents anesthésiques diminue au fil du temps. Les nombreux accidents antérieurs ont conduits l'INSERM à réaliser une enquête nationale en 1983 pour évaluer le niveau de sécurité anesthésique en France ; son résultat fut exprimé par le taux de décès directement imputable à l'anesthésie, qui était de 1/13 000 (77), similaire aux pays de même niveau socio-économiques.

2- LES MESURES PRISES PAR L'EXPERIENCE

Une fois les cibles de prévention identifiées, les industries ont amélioré les appareils, avec une surveillance plus fiable (78). Les sociétés savantes ont élaboré des guidelines à partir de 1980. Malgré l'enquête de l'INSERM et deux circulaires ministérielles en 1982 et 1985, la

mise en place de moyen par les gestionnaires étaient insuffisante. Plus tard un rapport sur la sécurité anesthésique sera demandé au Haut Comité de santé publique (79), permettant d'aboutir à un décret publié en 1994, relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie (80).

La démarche de réduction du risque anesthésique face aux changements de pratique implique de nombreuses structures (76) :

- L'HAS (Haute Autorité de Santé) : en charge de l'évaluation des pratiques professionnelles, de l'élaboration de référentiels, de l'accréditation des établissements et des médecins. Elle a démarche d'analyse, de mesures correctives et d'évaluation des moyens disponibles dans un but d'améliorer les pratiques. En 1994, l'HAS agréé le Collège Français des Anesthésistes-réanimateurs (CFAR) pour accréditer les anesthésistes-réanimateurs.
- L'Invs (Institut national de veille sanitaire) : en charge des évènements indésirables graves.
- L'Observatoire des accidents médicaux avec les représentants de l'ONIAM (Office National des Accidents Médicaux) et les principales compagnies d'assurances.
- Les systèmes de relevé d'information : l'hémovigilance, la pharmacovigilance, les infections nosocomiales...
- La commission de qualité et sécurité des soins existant au sein de chaque CME (Commission Médicale d'Etablissement).

Depuis sa création, l'anesthésie-réanimation est une discipline confrontée au risque. Par son expérience, différentes stratégies ont été développées afin d'évaluer chaque nouvelle

pratique et proposer des protocoles adaptés à la pratique clinique de chacun (73). C'est une démarche dynamique afin de permettre la coordination des efforts et leur adaptation à l'évolution de la société, l'évolution des connaissances, des techniques, du contexte législatif et réglementaire (81).

D- DEPUIS L'ARRIVEE DU SUGAMMADEX

En anesthésie, le sugammadex est une nouvelle approche de la décurarisation quasi immédiate, irréversible, complète du bloc neuromusculaire induit par les curares stéroïdiens tels que le rocuronium ou le vécuronium (82). Cette nouvelle approche permet de maintenir un bloc neuromusculaire profond durant toute l'intervention chirurgicale et effectuer une réversion rapide et définitive du bloc neuromusculaire (83).

Une enquête nationale des pratiques de curarisation et décurarisation en 2008 (23), montrait une antagonisation de la décurarisation très en-dessous des recommandations. Seul 6% des anesthésistes répondeurs à l'enquête antagonisaient systématiquement par néostigmine et 26% de manière fréquente. De même pour le monitoring de la curarisation, qui s'est révélé non systématique.

Par la mise à disposition du sugammadex, le clinicien s'est vu modifier ses pratiques de curarisation (83) et décurarisation d'une part, par le curare utilisé, d'autre part, par la nécessité de connaître la profondeur du bloc neuromusculaire en monitorant afin de savoir la dose de sugammadex à administrer. Cette pratique vise à réduire l'incidence et les risques de la curarisation résiduelle post opératoire (84).

Toute modification des pratiques engendre une adaptation du clinicien et de son équipe, avec la nécessité d'y voir un intérêt. Cette modification engendre aussi un coût, mais

une analyse médico-économique réalisée par Raft et al. (61), montre que le changement du curare utilisé depuis la mise à disposition du sugammadex, ne modifie en rien le coût global attribué aux curares. Le coût de la décurarisation a certes augmenté mais il est à confronter au coût indirect, c'est-à-dire, aux ressources consommées liées à la prise en charge du patient.

EVALUATION DE PRATIQUE DE DECURARISATION DEPUIS L'INTRODUCTION DU SUGAMMADEX.

1. Introduction

Les curares font partie de l'arsenal thérapeutique de l'anesthésiste facilitant l'intubation trachéale ainsi que le geste chirurgical. Jusqu'en 2009, il n'existait sur le marché qu'un seul antagoniste de curare non dépolarisant, la néostigmine, permettant d'éviter le risque de curarisation résiduelle post opératoire (24,25,45,85), tel que les complications sur la mécanique ventilatoire, la régulation de la respiration avec risque d'inhalation et hypoxie (29). Une enquête nationale des pratiques de curarisation et décurarisation en 2008, avait mis en évidence un manque d'antagonisation systématique de curare par néostigmine 6% des participants à l'enquête antagonisaient systématiquement le curare et 26% de manière fréquente. Il existe actuellement un antagoniste spécifique de curare non dépolarisant stéroïdien (rocuronium et vécuronium) : le sugammadex. Cette molécule capte exclusivement le curare stéroïdien permettant de former un complexe inactif et irréversible (52). Cet inhibiteur de curare stéroïdien a l'avantage d'être dépourvu d'effet secondaire majeur, les seuls rapportés sont : une interaction avec les molécules stéroïdiennes, une possible influence sur l'hémostase constatée in vitro, non démontrée in vivo (45,68,86). L'apport d'un bloc neuromusculaire profond durant toute la durée de la chirurgie pourrait être un atout confortable pour le chirurgien, lui permettant de faciliter l'acte opératoire (87). Or, un bloc neuromusculaire profond en fin d'intervention restait difficile à maintenir au risque de réveil et extubation tardive, d'une durée prolongée de surveillance en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI), et donc une baisse d'activité opératoire à la journée (88). Une

décurarisation post opératoire par le sugammadex a permis un bon compromis entre de bonnes conditions opératoires chirurgicales (87) et une sécurité anesthésique.

Le sugammadex a été mis sur le marché en 2009, le coût du sugammadex avait été initialement reproché, plusieurs articles ont montré le gain de temps et sécurité apporté par cette molécule (61,88).

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'évolution des pratiques de décurarisation post opératoire, en monocentrique, sur une période de 3 ans, depuis l'introduction de la molécule dans l'établissement. Une enquête de pratique a été menée conjointement auprès de l'équipe anesthésique.

2. Patients et méthodes

Nous avons recueilli de manière rétrospective et monocentrique à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) sur la période d'août 2009 à août 2012, les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée ou en urgence, avec nécessité de curarisation per opératoire. Tous les patients avaient donné leur consentement éclairé pour les procédures chirurgicales et anesthésiques. Aucun changement dans nos pratiques cliniques courantes et aucune randomisation n'ont été effectués. Comme il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, l'approbation du Comité de Protection des Personnes n'a pas été nécessaire, conformément à la loi française. Il y a eu une préservation de l'anonymat des patients.

Le recueil de données comportait : l'âge, le sexe, le score ASA (American Society of Anesthesiologist), la date d'intervention, le type de chirurgie, la durée d'intervention chirurgicale, le curare utilisé et l'antagonisation du curare par la néostigmine (Meda Pharma, Paris, France) ou le sugammadex (MSD, Courbevoie, France) avec sa posologie en mg/kg

lorsque cet antagoniste avait été administré. Ce recueil a été réalisé de façon manuelle à partir des cahiers de SSPI et de l'analyse des dossiers d'anesthésies.

Une enquête était réalisée sur l'évolution de leur pratique de décurarisation auprès des médecins anesthésistes (MAR), internes d'anesthésie et infirmiers anesthésistes (IADE) ayant exercé durant la période de l'étude à l'ICL, par un questionnaire individuel (annexe 1), inspiré d'une enquête SFAR 2012 en cours : enquête nationale sur la pratique de curarisation depuis l'introduction du sugammadex. Ce questionnaire avait pour but d'évaluer le ressenti du changement de nos pratiques de curarisation et décurarisation depuis l'introduction de sugammadex à l'ILC.

Nous avons également récupéré les commandes pharmacies de curares et d'antagonistes des curares, pour le bloc opératoire, sur ces 3 périodes.

Le critère d'inclusion était toute intervention chirurgicale ayant nécessité chez les patients adultes une anesthésie générale avec une curarisation, il s'agissait de chirurgie carcinologique gynécologique (ovariectomie, hystérectomie ± lymphadénectomie, laparotomie exploratrice, Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (=CHIP)), digestive (colectomie, Duodéno-pancréatectomie céphalique, hépatectomie, curage lombo-aortique, intervention de Lewis Santy, laparotomie exploratrice, CHIP), urologique (néphrectomie, cystectomie, prostatectomie), ORL (panendoscopie, thyroïdectomie, laryngectomie, glossectomie), pulmonaire (lobectomie, résection de nodules). Le critère de non inclusion était l'absence d'utilisation de curare.

A l'ILC, l'indication de la curarisation est fonction du type de chirurgie (gynécologique, digestive, urologique, pulmonaire) ou d'une intubation difficile prévisible (obésité, chirurgie ORL). Il n'y a pas de curarisation systématique à l'induction anesthésique pour l'intubation trachéale, si la chirurgie ne nécessite pas un bloc neuromusculaire ou si les

conditions anesthésiques ne le requièrent pas (la décision était laissée à l'appréciation du médecin anesthésiste réanimateur : MAR). La séquence anesthésique se compose systématiquement de : l'induction avec administration d'hypnotique et morphinique puis le monitoring par TOF-WatchTM (Alsevia Pharma, Puteaux, France) avant curarisation (avec calibration de l'accéléromètre à l'adducteur du pouce). Le praticien apprécie la possibilité de ventilation du patient (hors induction en séquence rapide), si le patient est ventilable : administration du curare puis intubation trachéale. Cette séquence se poursuit par le temps chirurgical avec monitoring de la curarisation afin d'apprécier la profondeur du bloc neuromusculaire. En fin d'intervention, le moment de l'antagonisation est laissé à l'appréciation du MAR ou de l'infirmier anesthésiste (IADE), selon un protocole d'antagonisation tel :

- TOF (Train de Quatre)= 4/4 et T4/T1 > 90% : pas d'antagonisation.
- TOF 2/4 : néostigmine 40 µg/kg associée à 15 µg/kg d'atropine avec monitoring de la décurarisation pharmacologique ; ou sugammadex 2 mg/kg s'il s'agit d'un curare stéroïdien avec monitoring de la décurarisation pharmacologique.
- Pour un bloc profond (TOF < 2/4) induit par curare stéroïdien : l'antagonisation se fait par 4 mg/kg de sugammadex.
- Pour un bloc complet (PTC= 0): il est préconisé d'attendre un bloc profond et antagoniser avec 4 mg/kg de sugammadex ou d'administrer 16 mg/kg de sugammadex s'il s'agit d'un patient non ventilable, non intubable ou d'une suspicion d'allergie au curare stéroïdien.

Si la succinylcholine était utilisée avec un relais par un autre curare non dépolarisant, seul le curare non dépolarisant était retenu pour ce travail.

Une répartition en 4 groupes était réalisée en fonction du mode et de la posologie de décurarisation : sans antagonisation, sugammadex 2 mg/kg, sugammadex 4 mg/kg et néostigmine. Une répartition en sous-groupes était réalisée pour la néostigmine en fonction du type de curare administré. Les résultats sont présentés en moyenne (écarts-types) pour les variables quantitatives et pourcentage de la modalité (fréquence), pour les variables qualitatives. Pour mesurer l'évolution des patients pris en charge, des types d'intervention et des pratiques au cours du temps, nous avons d'une part, comparé trois périodes de même durée définies arbitrairement, par un test de Fisher dans une ANOVA pour les données quantitatives, par un test du χ^2 de Pearson pour les données qualitatives ; et d'autre part, en considérant un effet linéaire du temps sur la période d'étude, caractérisé l'évolution par un test de corrélation de Pearson pour les données quantitatives, par un test de Fisher dans une ANOVA pour les données qualitatives. Le seuil de risque retenu pour qualifier une association de significative a été fixé à moins de 0,05. Pour représenter graphiquement les tendances d'évolution des pratiques d'antagonisation, nous avons utilisé une méthode de régression polynomiale localement pondérée (LOWESS : Locally Weighted Scatterplot Smoothing). L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel R 2.15 (The R Foundation for Statistical Computing).

3. Résultats

a. Données démographiques (Tableau A)

Un total de 900 patients était inclus, 299 sur la première année, 285 pour la deuxième année et 316 sur la troisième année. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les différentes années pour les caractéristiques démographiques suivantes : l'âge, le sexe, le score ASA, le type de chirurgie ; la population étudiée se composait de 73% de femmes, l'âge

moyen était de 59 ans [$\pm 12,7$ années], les patients étaient majoritairement classés ASA 2 à 53%, la durée moyenne du temps opératoire, toutes chirurgies confondues, était de 4h40 [± 78 min] ; il s'agissait à 97% de chirurgies programmées. Il n'existait pas de différence significative sur les types de chirurgie en fonction des 3 périodes, la répartition était la suivante tous groupes confondus : 45% digestive, 44% gynécologique, 6% urologique, 2% de chirurgie ORL et 2% pulmonaire (figure 1). Dans le groupe sugammadex 763 patients (81%) étaient inclus, avec 565 patients dans le groupe 2 mg/kg, représentant 63% de la population et 158 patients dans le groupe 4 mg/kg soit 18% des patients. Cent vingt sept patients étaient dans le groupe néostigmine soit 14% et 49 patients faisaient partie du groupe sans antagonisation, représentant 5% de la population incluse. Dans le groupe néostigmine, le curare le utilisé était le Cisatracurium (GSK, Versailles, France) à 69% (Tableau A).

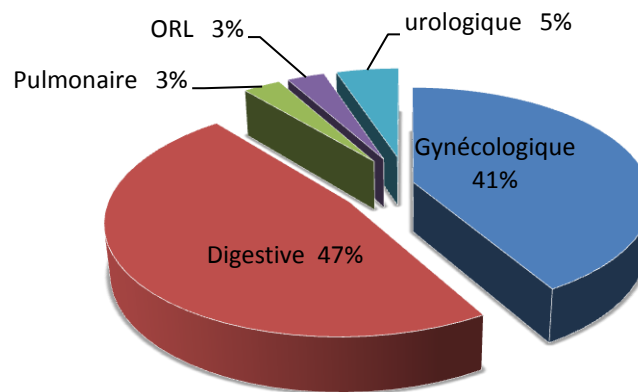


Figure 1 : Répartition des patients par types de chirurgies

L'équipe anesthésique ayant répondu au questionnaire sur leur pratique de curarisation-décurarisation depuis l'introduction du sugammadex au centre anticancéreux (Annexe 1) se composait de 28% (n=7) de médecins anesthésistes, 32% (n=8) d'internes d'anesthésie et 40% (n=10) d'infirmiers anesthésistes ayant exercé à l'ILC à cette période.

b. Evolution des pratiques de décurarisation sur une période de 3 ans

(tableau A, graphique A et B)

En réalisant un test comparatif par période et sur période continue, on note une augmentation statistiquement significative de l'utilisation de sugammadex (exclusivement utilisé sur le rocuronium (MSD, Courbevoie, France)) à la posologie de 4 mg/kg, entre la première année (24 aout 2009 au 31 aout 2010), la deuxième année (1 septembre 2010 au 31 aout 2011) et la troisième année (1 septembre 2011 au 23 aout 2012) avec respectivement 8%, 19% et 25% d'utilisation. Une utilisation stable de sugammadex à la posologie de 2 mg/kg est aussi notée, entre 58% et 65% de 2009 à 2012. Il existe une baisse de la consommation de néostigmine statistiquement significative passant de 27% en 2009 à 6% en 2012. L'absence d'antagonisation décroît passant de 7% en 2009 à 4% en 2012.

c. L'enquête de pratique

L'enquête sur leur pratique de curarisation-décurarisation montre le rocuronium comme le curare le plus utilisé par les médecins en dehors d'une induction séquence rapide à 60% (n=9) (figure 2), 73% (n=11) d'entre eux estiment avoir modifié leur pratique d'induction avec une utilisation de curare stéroïdien lors de leur induction.

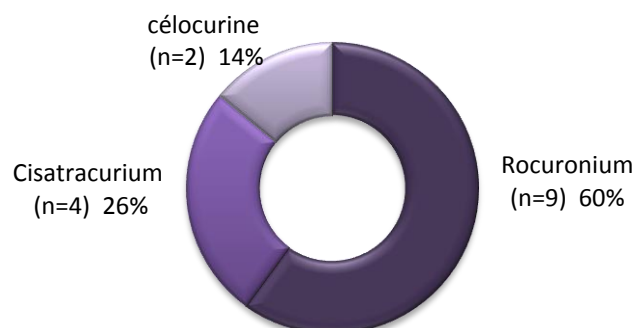


Figure 2 : Curare le plus utilisé hors induction à séquence rapide à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Pour la plupart (60%, n=15) des sujets interrogés, le maintien d'un bloc profond jusqu'en fin d'acte chirurgicale semble plus réalisable, avec 80% (n=20) de l'équipe réinjectant plus facilement le curare en fin d'intervention. La majorité des utilisateurs (80%, n=12) préfèrent administrer un curare stéroïdien, le rocuronium, lors d'induction à séquence rapide, de même lors d'intubation difficile prévisible (66%, n=10), ou lors d'induction anesthésique sur sujet obèse (73%, n=11). Les pratiques de décurarisation montrent une antagonisation par sugammadex systématique pour 84% (n=21) de l'équipe lorsqu'il s'agit d'un curare stéroïdien administré en per opératoire, avec une estimation de 25% des blocs profonds antagonisés par 4 mg/kg de sugammadex ; 60% (n=15) d'entre eux pense avoir augmenté l'utilisation à 4 mg/kg. L'antagonisation à 4mg/kg de sugammadex est utilisée par la majorité de l'équipe (96%, n=24) pour un TOF=0 avec un PTC<2 ; et 60% (n=15) lorsque le TOF<2. Lorsque qu'il existe un bloc profond avec une réponse au TOF, la moitié de l'équipe (50% n=11) préfère attendre un bloc modéré avec un TOF ≥ 2 et antagoniser par 2 mg/kg de sugammadex contre 45% (n=10) utilisant 4mg/kg sur un bloc profond (figure 3).

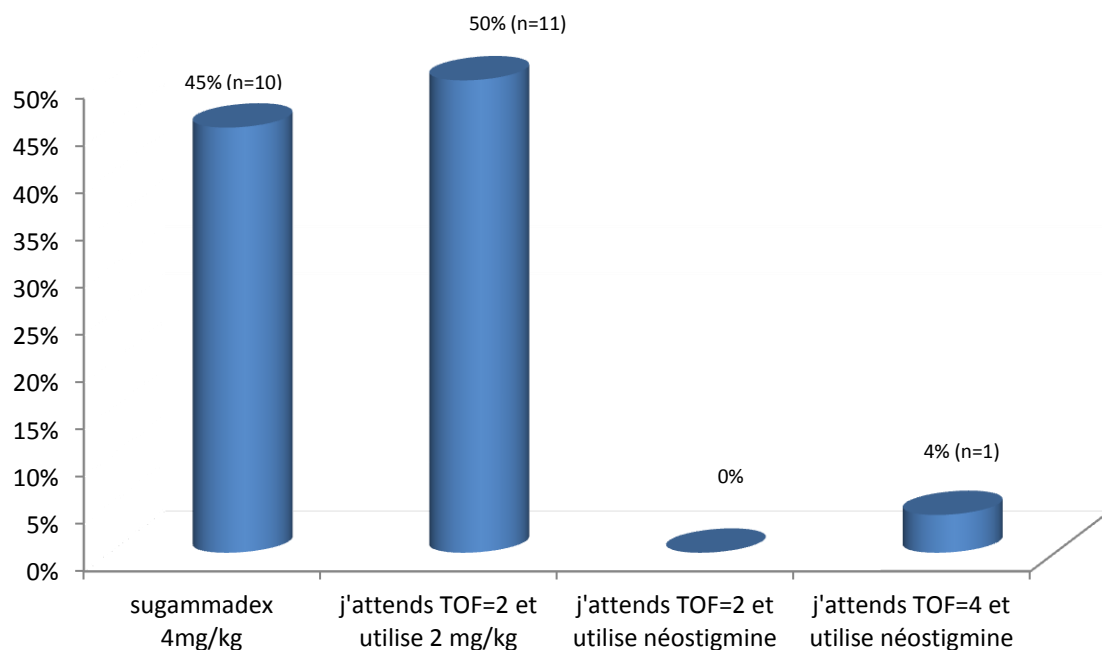


Figure 3 : Attitude thérapeutique en fin d'intervention lorsque TOF (Train de Quatre) =1.

L'autre alternative au sugammadex reste la néostigmine (sur tout type de curare non dépolarisant), la moitié (52%, n=13) du personnel pense avoir diminué leur consommation de néostigmine, avec 36% (n=9) l'ayant rayé de leur arsenal thérapeutique. Lorsque la néostigmine est administrée, la plupart (60%, n=15) l'utilise lorsqu'il existe 4 réponses visuelles au Train de quatre, 52% (n=13) d'entre eux l'administrent si le rapport T4/T1 < 90%, 40% (n=10) s'il existe un TOF= 2 en fin d'intervention et 20% (n=5) lorsqu'il existe une différence entre les 2 réponses au DBS (figure 4). L'utilisation de sugammadex à 16 mg/kg reste exceptionnelle lors d'anaphylaxie au rocuronium ou de ventilation impossible (tableau 2).

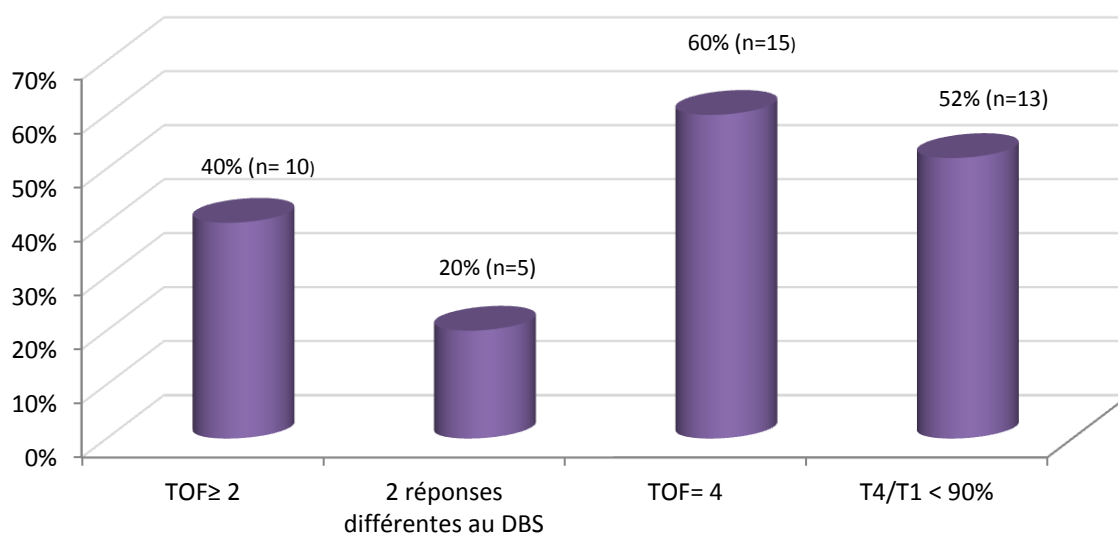


Figure 4 : Critère de décurarisation à la néostigmine, d'après l'enquête de pratique.

TOF= Train de quatre

d. Les commandes pharmacies

On observe une augmentation des commandes de rocuronium : 66% (n=860) en 2009 contre 89% (n=1120) en 2012 au dépend des autres curares (Figure 5). Il en est de même pour les antagonistes de curares : une réelle baisse de la commande en néostigmine (621 ampoules en 2009 contre 133 en 2012) au profit du sugammadex (Figure 6).

	Année 1	Année 2	Année 3	Total	p-value *	p-value **
	299	285	316	900		
Age (ans)					NS	NS
Moyenne [ET]	58.4 [13.1]	59.6 [12.7]	60.1 [12.3]	59.4 [12.7]		
Sexe					NS	NS
Femme	72% (216)	74% (212)	73% (232)	73% (660)		
Homme	28% (83)	26% (73)	27% (84)	27% (240)		
Score ASA					NS	NS
ASA 1	15% (44)	13% (37)	11% (36)	13% (117)		
ASA 2	51% (151)	53% (152)	55% (176)	53% (479)		
ASA 3	30% (91)	26% (75)	28% (90)	28% (256)		
ASA 4	4% (12)	7% (21)	5% (14)	5% (47)		
chirurgie					NS	NS
ORL	3% (10)	1% (3)	1% (3)	2% (16)		
Pulmonaire	3% (10)	2% (6)	2% (5)	2% (21)		
Digestive	47% (140)	41% (118)	48% (151)	45% (409)		
Gynécologique	41% (123)	48% (137)	44% (140)	44% (400)		
Urologique	5% (16)	7% (21)	5% (17)	6% (54)		
Durée d'intervention chirurgicale					NS	NS
Moyenne [ET]	4.7 [2.3]	4.6 [2.3]	4.4 [2.2]	4.6 [2.3]		
Urgence					NS	NS
Non	97% (291)	98% (280)	96% (302)	97% (873)		
Oui	3% (8)	2% (5)	4% (14)	3% (27)		
Antagonisation***					< 1e-3	< 1e-3
Sugammadex 2mg/kg	58% (172)	66% (189)	65% (204)	63% (565)		
Sugammadex 4mg/kg	8% (25)	19% (54)	25% (79)	18% (158)		
Néostigmine dont curare	27% (82)	9% (26)	6% (19)	14% (127)		
Rocuronium	24% (20)	12% (3)	21% (19)	21% (27)	NS	NS
Cisatracurium	65% (53)	77% (20)	79% (15)	69% (88)		
Atracurium	11% (9)	12% (3)	0% (0)	10% (12)		
Pas d'antagonisation	7% (20)	5% (15)	4% (14)	5% (49)		

* test par période (ANOVA pour les données quantitatives, Chi2 pour les variables qualitatives)

** test sur temps continu (corrélation de Pearson pour les variables quantitatives, ANOVA pour les variables qualitatives)

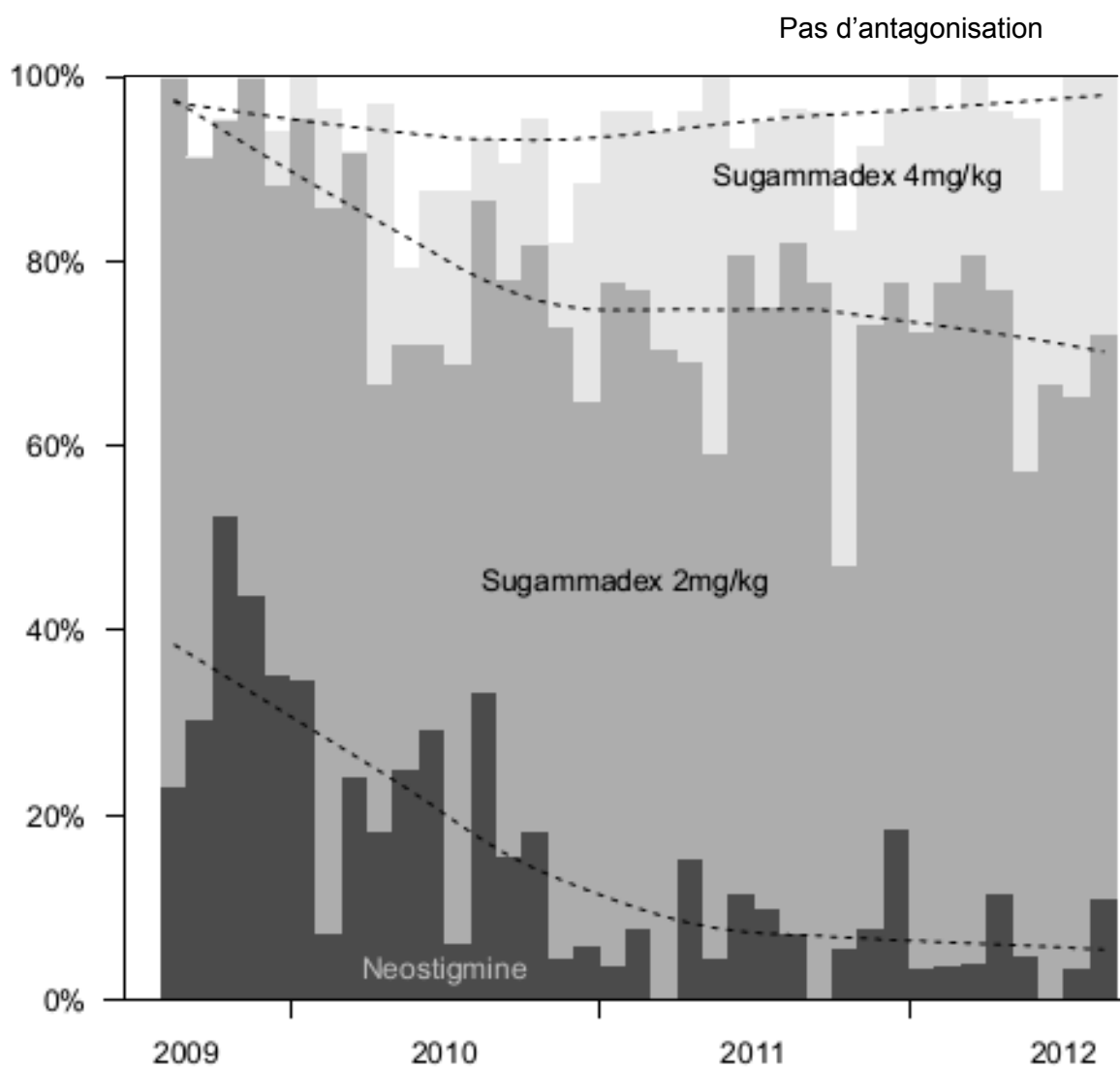
*** dont un cas de 16 mg/kg en décembre 2010

Année 1 : 24 aout 2009 - 31 aout 2010

Année 2 : 1er septembre 2010 - 31 aout 2011

Année 3 : 1er septembre 2011 - 23 aout 2012

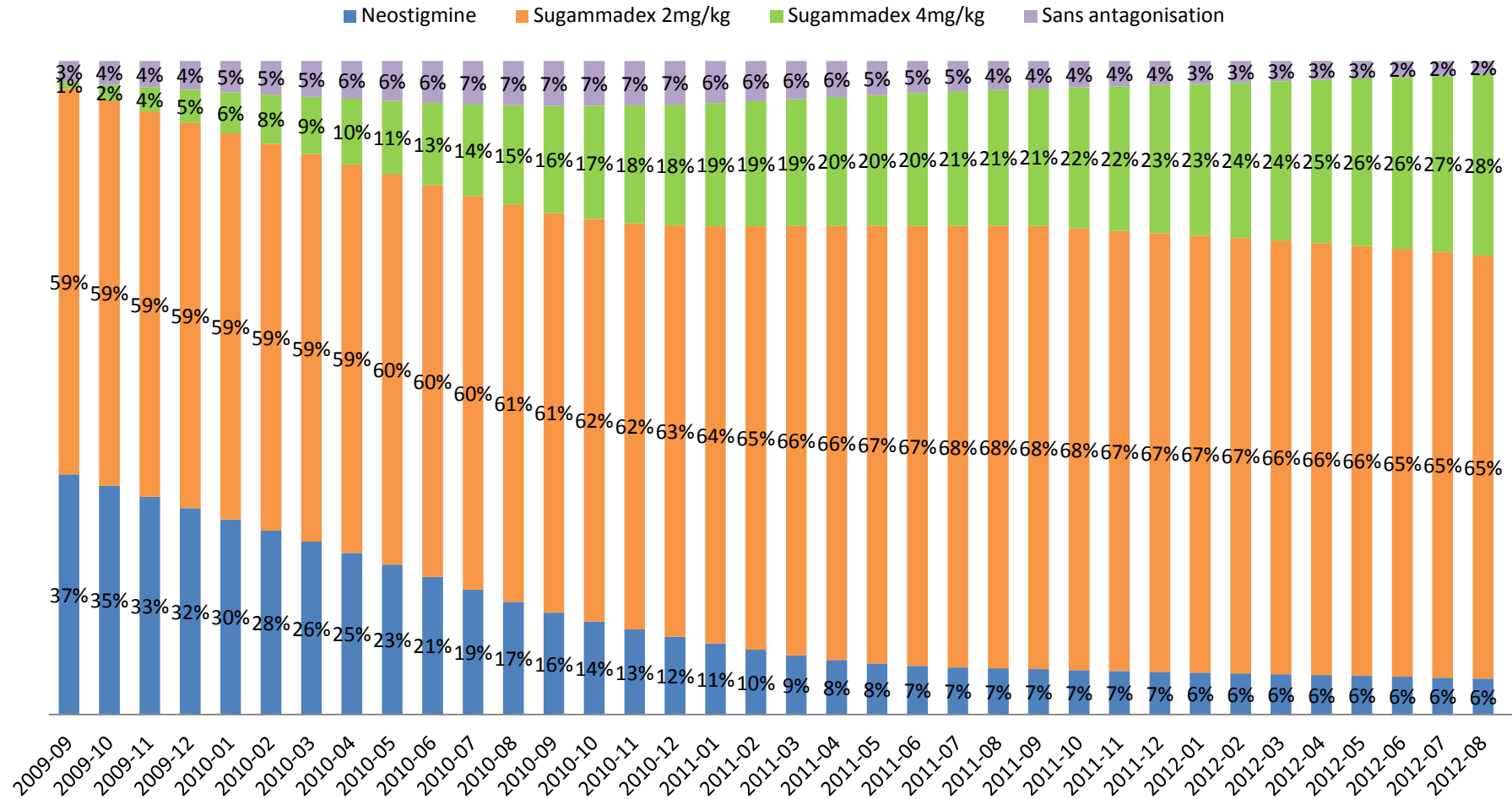
Tableau A : Caractéristiques démographiques ((nombre), pourcentage ou [écart-type] ou moyenne)



Graphique A : Evolution de la décurarisation du 24 aout 2009 au 23 aout 2012, mois par mois.

- Sugammadex à 4 mg/kg
- Sugammadex à 2 mg/kg
- Néostigmine
- Pas d'antagonisation

Evolution des pratiques d'antagonisation de la curarisation sur 3 années



Graphique C : Evolution de l'antagonisation de la curarisation sur 3 ans

Questions posées	Réponses possibles	Résultats % (n)
Q1 Profession	. MAR . IADE . Interne	28% (7) 40% (10) 32% (8)
Q2 Ancienneté	. < 5 ans . 5-10 ans . 10-20 ans . > 20 ans	36% (9) 20% (5) 24% (6) 20% (5)
Q3 Curare d'induction (hors séquence rapide)	. Cisatracurium . Atracurium . Rocuronium . vécuronium . succinylcholine . pas de curare	26% (4) 0% 60% (9) 0% 14% (2) 0%
Q4 Critère décurarisation à la Néostigmine	. TOF =2 . 2 réponses différentes au DBS . TOF =4 . T4/T1 <90%	40% (10) 20% (5) 60% (15) 52% (13)
Q5 Utilisation Sugammadex	. Réversion curare stéroïdien . réversion bloc modéré TOF =2 . réversion bloc TOF =4 . réversion systématique de curare stéroïdien	76% (19) 76% (19) 76% (19) 84% (21)
Q6 Utilisation néostigmine	. N'utilise plus . Utilise moins . Utilise pareil . ne sait pas	36% (9) 52% (13) 4% (1) 8% (2)
Q7 Modification de la curarisation depuis le sugammadex	. Réinjection plus facile en fin de chirurgie . chirurgie abdominale : bloc profond jusqu'à la fermeture . maintient bloc profond sur chirurgie coelioscopique . décurarisation plus rapide . pas de modification	80% (20) 64% (16) 48% (12) 64% (16) 12% (3)
Q8 Modification induction depuis le sugammadex	. utilise plus souvent de curare stéroïdien (CS) . utilise plus de CS pour induction séquence rapide . plus de CS pour intubation difficile . plus de CS pour patient obèse . pas de modification	73% (11) 80% (12) 66% (10) 73% (11) 6% (1)
Q9 Pourcentage d'antagonisation de bloc profond	. 0% . < 25% . 25-50% . 50-75% . > 75%	0% 64% (16) 16% (4) 4% (1) 16% (4)
Q10 Augmentation de l'utilisation de sugammadex à 4 mg/kg	. oui . non	60% (15) 40% (10)
Q11 Sugammadex à 4mg/kg si :	. bloc PTC >2 et TOF =0 . TOF < 2/4	96% (24) 60% (15)
Q12 Attitude si TOF =1	. sugammadex à 4mg/kg . attend TOF =2 et utilise sugammadex à 2mg/kg . attend TOF =2 et utilise néostigmine . attend TOF =4 et utilise néostigmine	45% (10) 50% (11) 0% 4% (1)
Q13 Utilisation sugammadex à 16 mg/kg en urgence pour rétablir la ventilation	. oui . non	16% (4) 84 % (21)
Q14 Utilisation sugammadex sur suspicion anaphylaxie au curare stéroïdien	. oui . non	20% (5) 80% (20)

Tableau 2 : Résultats de l'enquête de pratique

MAR : médecin anesthésiste ; IADE : infirmier anesthésiste diplômé d'état ; TOF : Train Of Four ; DBS : Double Burst Stimulation ; CS : curare stéroïdien ; PTC : Post Tetanic Count.

4. Discussion

Par cette enquête et étude, on note une réelle évolution dans nos pratiques anesthésiques. Les résultats de cette étude observationnelle, rétrospective montrent une augmentation statistiquement significative de l'utilisation du sugammadex, en particulier à la posologie de 4 mg/kg ; une stabilité d'antagonisation des blocs modérés par sugammadex 2 mg/kg ; associé à une baisse de l'administration de néostigmine et de l'absence d'antagonisation pharmacologique. Ce travail comporte cependant certaines limites. Dans cette structure, une pratique de la décurarisation pharmacologique existait avant l'introduction de sugammadex. Il en est de même pour l'emploi de rocuronium préexistant à l'arrivée du sugammadex, mais avec une sensation d'augmentation de son utilisation par l'équipe d'anesthésie et une préférence pour ce curare dans le contexte d'induction à séquence rapide. On observe initialement une transposition des pratiques d'antagonisation des curares ; en effet les blocs neuromusculaires modérés étaient antagonisés par néostigmine à partir d'un TOF>2, avant la mise à disposition du sugammadex. La disponibilité du sugammadex a permis le maintien d'un bloc neuromusculaire profond, même en fin d'intervention.

Ce travail comporte ses limites, en premier lieu son caractère monocentrique, non représentatif des pratiques nationales. Il s'agit d'une structure ayant gardé une culture de l'antagonisation pharmacologique, s'appuyant sur la conférence de consensus de 1999 (89), contrairement à ce qui a été mis en évidence par l'enquête nationale des pratiques de décurarisation par Duvaldestin et al. en 2008 : l'antagonisation de curare en fin d'intervention était systématique, fréquent, épisodique et absent pour respectivement 6%, 26%, 55% et 13% des participants à l'étude (23), de même le monitoring de la curarisation n'était pas systématique malgré les recommandations de la conférence de consensus. Une utilisation de curare stéroïdien, ici le rocuronium, à l'ICL en 2008 était déjà rapportée par Raft et al. et estimée à 10% de la consommation des curares, avant l'introduction de sugammadex (61).

La faible augmentation du coût liée au sugammadex n'a pas été un frein (61), au vue du gain estimé en coût direct (ressources consommées liées à la prise en charge du patient) et coût indirect (l'augmentation des rotations de salles opératoires, associée à une baisse de durée de passage en SSPI).

L'enquête de pratique montre, qu'une majorité de l'équipe d'anesthésie (76%, n=19) antagonise un TOF à 4/4 par sugammadex, avec 84% (n=21) utilisant systématiquement l'antagoniste spécifique lorsqu'il s'agit d'un curare stéroïdien administré (Question 5). Les pratiques de décurarisation à l'ICL avant la mise à disposition du sugammadex, étaient d'administrer la néostigmine sur bloc modéré (à partir d'un TOF à 2/4), avec une habitude de finir l'intervention avec un bloc modéré ; d'où une possible explication de la transposition des pratiques au début de l'utilisation du sugammadex. L'enquête montre une baisse de la consommation de néostigmine au dépend du sugammadex, avec 40% (n=10) de l'équipe ayant comme critère de décurarisation pharmacologique à la néostigmine, un TOF à 2/4 et la majeure partie 60% (n=15) un TOF à 4/4 (Question 4) (figure 4). Ceci se rapproche de l'AMM de la néostigmine pour un TOF à 4/4, décrit également par Fuchs-Buder et al. en 2010 (46).

Cette étude met en évidence une modification des pratiques de maintien de bloc profond en fin d'intervention, pouvant contribuer à améliorer les conditions chirurgicales. Actuellement une étude est en cours sur l'évaluation par les chirurgiens et les anesthésistes de l'apport d'un bloc neuromusculaire profond ou modéré pendant une intervention chirurgicale (87). La majorité, 80% (n=20) du personnel réinjecte plus facilement un curare en fin d'intervention afin de maintenir un bloc profond jusqu'à la fermeture chirurgicale (Question 7). Ce changement de pratique sur l'antagonisation des blocs profonds par 4 mg/kg de sugammadex est ressenti par 60% (n=15) d'entre eux (Question 10). La rapidité de décurarisation est rapportée par la plupart de l'équipe (64%, n=16, Question 7), avec une

utilisation de 4 mg/kg de sugammadex sur les blocs profonds par 96% des interrogés (n=24) lorsque que le PTC>2 avec un TOF=0 (question 11). Cet avis reste mitigé quant à la décurarisation pharmacologique lorsqu'il existe un TOF=1/4 (Question 12) : une moitié antagoniserait un bloc profond avec 4mg/kg de sugammadex (45%, n=10) et l'autre moitié attendrait un bloc modéré pour utiliser 2mg/kg (50%, n=11). Une des explications serait éventuellement le coût, 200 mg de sugammadex coûte 75,5 €. L'étude médico-économique de Raft et al. montre pourtant l'avantage à son utilisation en terme de rentabilité sur la rotation des salles opératoires et temps de passage en SSPI (61).

La majorité des médecins (73%, n=11) a la sensation d'avoir augmenté leur consommation de curare stéroïdien, le rocuronium (Question 8) sur cette période de 3 ans ; mais il s'agit d'une structure où la consommation de rocuronium était déjà estimée à 66% contre 26% de cisatracurium, 5% d'atracurium et 3% de succinylcholine en 2009, selon les commandes pharmacies à l'ICL (figure 5).

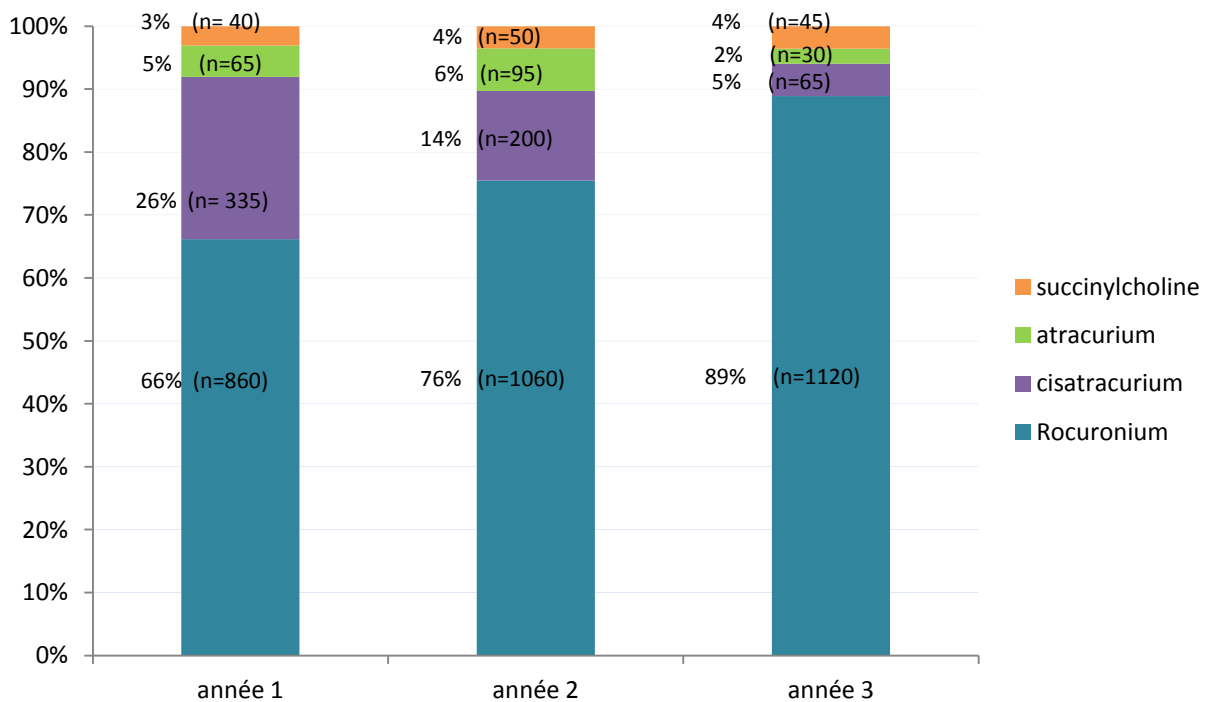


Figure 5 : Commande pharmacie de curare au bloc opératoire, d'août 2009 à août 2012 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

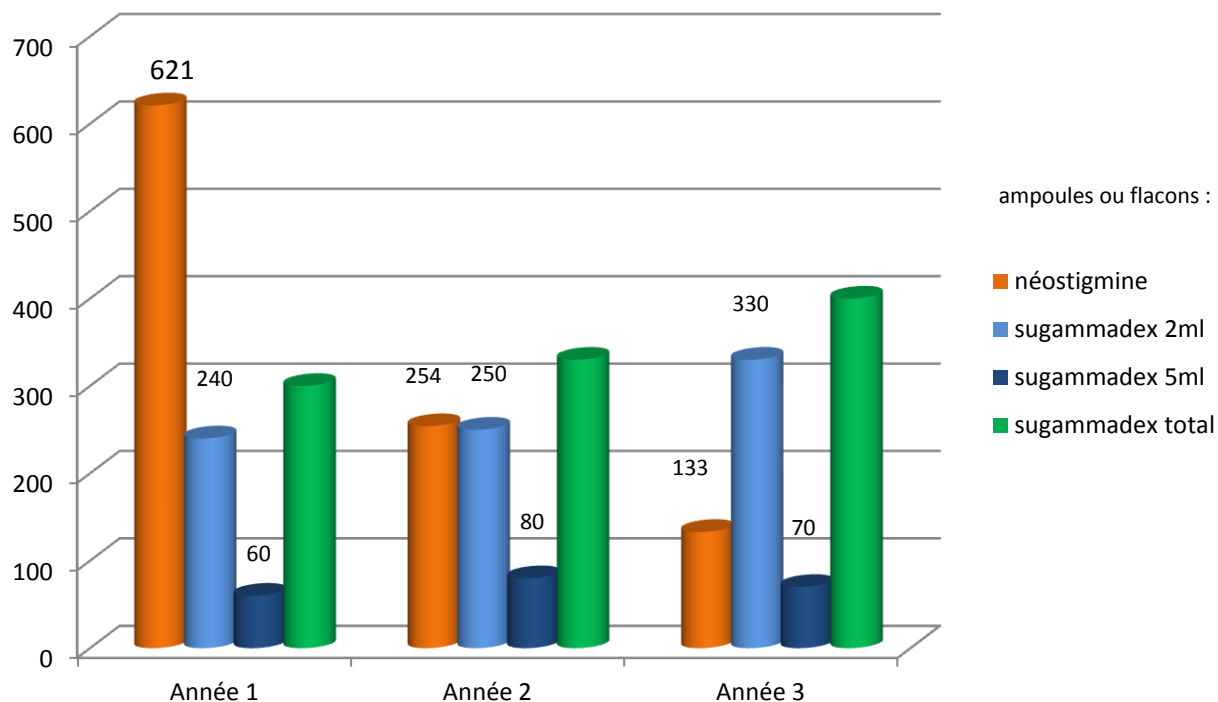


Figure 6 : Commande pharmacie d'agent décurarisant par année (nombre d'ampoules ou flacons), à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

On remarque une préférence du rocuronium comme curare de choix en cas d'induction à séquence rapide par 80% des médecins (n=12), depuis la disponibilité de cet antagoniste sélectif du rocuronium (90–92). En effet la possibilité de réverser un curare lors d'une situation avec impossibilité de ventiler ou d'intuber la trachée reste sécurisante.

L'utilisation de sugammadex à la posologie de 16 mg/kg s'est révélée rare mais existante dans cette structure (Questions 13 et 14). Cette donnée n'a pas été rapportée par le recueil de données, la possibilité de données manquantes lors du recueil serait une des explications. De même, la préférence du rocuronium dans les situations d'intubation difficile ou de patient obèse (93) est révélée par cette enquête (Question 8).

5. Conclusion

Cette étude observationnelle, rétrospective de l'évolution des pratiques de décurarisation sur 3 ans depuis la mise à disposition d'un antagoniste spécifique de curare stéroïdien, a mis en évidence une augmentation globale de l'utilisation de sugammadex et particulièrement à la posologie de 4 mg/kg pour des blocs neuromusculaires profonds associés à une baisse de la consommation de néostigmine et de l'absence d'antagonisation. Ce travail reste cependant rétrospectif, monocentrique et non représentatif des pratiques nationales. D'autres études prospectives, multicentriques, sur population générale adulte sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

ANNEXE 1

Enquête monocentrique sur les pratiques de curarisation-décurarisation depuis l'introduction du Sugammadex.

Ce questionnaire est destiné à faire un état des lieux sur la curarisation et la décurarisation depuis l'introduction du Sugammadex. Il n'a pas pour but d'évaluer vos connaissances sur le sujet mais seulement votre pratique.

Entourez la ou les bonnes réponses. Merci pour votre participation.

1. Quel est (ou était) votre statut à l'ICL (= CAV) :
 - a. MAR
 - b. Interne
 - c. IADE

2. Quel est votre ancienneté dans la profession :
 - a. Moins de 5 ans
 - b. Entre 5 et 10 ans
 - c. Entre 10 et 20 ans
 - d. Plus de 20 ans

3. Quel curare utilisez-vous le plus souvent pour faciliter l'intubation en dehors des inductions en séquence rapide (question pour MAR ou interne) ?
 - a. Cisatracurium
 - b. Atracurium
 - c. Rocuronium
 - d. Vécuronium
 - e. Succinylcholine
 - f. Je n'utilise pas de curare

4. Sur quel(s) critère(s) décurarisez-vous votre patient avec la Néostigmine ?
 - a. S'il y a au moins 2 réponses visuelles au train de Quatre
 - b. S'il y a une différence entre les 2 réponses du DBS
 - c. S'il y a 4 réponses visuelles au Train de Quatre
 - d. Si le rapport T4/T1 est inférieur à 90%

5. Dans quelle(s) condition(s) utilisez-vous le Sugammadex ?
 - a. Pour réverser un bloc induit par un curare stéroïdien
 - b. Pour réverser un bloc modéré avec 2 réponses au Train de Quatre, induit par un curare stéroïdien
 - c. Pour réverser un bloc modéré avec 4 réponses au Train de Quatre, induit par un curare stéroïdien
 - d. Systématiquement si la réversion spontanée du bloc induit par un curare stéroïdien n'est pas complète (Rapport T4/T1 <90%)

6. D'une façon générale, depuis la mise sur le marché du Sugammadex, comment a évolué votre usage de la Néostigmine (1 seule réponse) ?
 - a. Je n'utilise plus de Néostigmine
 - b. J'utilise moins de Néostigmine
 - c. J'utilise autant de Néostigmine
 - d. Je ne me suis pas rendu compte que j'avais modifié mon usage de la Néostigmine

7. Depuis que vous utilisez du Sugammadex, de quelle(s) manière(s) pensez vous que cela a modifié votre anesthésie :
 - a. J'hésite moins à réinjecter un curare stéroïdien en fin d'intervention en cas de besoin
 - b. Pour la chirurgie abdominale, j'essaie de finir l'intervention avec une curarisation profonde pour aider le chirurgien dans sa fermeture
 - c. Pour la chirurgie coelioscopique, j'essaie de maintenir une curarisation profonde
 - d. Cela vous permet d'obtenir plus rapidement un T4/T1 > 90% pour arrêter la sédation plus rapidement en vue d'un réveil plus rapide.
 - e. Cela n'a pas modifié mes pratiques

8. Depuis l'utilisation du Sugammadex, de quelle(s) manière(s) cela a modifié votre induction d'anesthésie (question pour MAR ou interne) :
 - a. J'utilise plus fréquemment un curare stéroïdien en dehors de l'induction à séquence rapide
 - b. J'utilise plus fréquemment un curare stéroïdien pour l'induction à séquence rapide
 - c. J'utilise plus fréquemment un curare stéroïdien pour les patients à intubation difficile prévisible
 - d. J'utilise plus fréquemment un curare stéroïdien pour les patients obèses
 - e. Cela n'a pas modifié mes pratiques

9. Quel est votre pourcentage approximatif d'antagonisation d'un bloc profond pour un curare stéroïdien (avec Sugammadex à 4mg/kg) ?
 - a. 0%
 - b. Moins de 25%
 - c. Entre 25 et 50%
 - d. Entre 50 et 75%
 - e. Plus de 75%

10. Est-ce que votre utilisation de Sugammadex à 4mg/kg a augmenté depuis son introduction ?
 - a. Oui
 - b. Non

11. Vous utilisez du Sugammadex à 4mg/kg pour une antagonisation d'un curare stéroïdien dans la situation suivante :
 - a. Pour un bloc neuromusculaire avec PTC > 2 mais pas de réponse au Train de Quatre
 - b. Pour tout bloc neuromusculaire avec un Train de Quatre < 2/4

12. En cas d'une réponse au Train de Quatre avec un curare stéroïdien :
 - a. J'antagonise avec 4mg/kg de Sugammadex
 - b. Je préfère attendre 2 réponses au Train de Quatre pour antagoniser avec 2mg/kg de Sugammadex
 - c. Je préfère attendre 2 réponses au Train de Quatre pour antagoniser avec de la Néostigmine
 - d. Je préfère attendre 4 réponses au Train de Quatre pour antagoniser avec de la Néostigmine

13. Est-ce que vous avez déjà utilisé une dose de 16mg/kg de Sugammadex en urgence pour récupérer une ventilation spontanée ?

- a. Oui
- b. Non

14. Est-ce que vous avez déjà utilisé une dose de 16mg/kg de Sugammadex en urgence en cas d'anaphylaxie suspectée à un curare stéroïdien ?

- a. Oui
- b. Non

REFERENCES

1. Beaussier M. Curares. Livre de l'interne en anesthésiologie. Flammarion; 1998. p. 90-97.
2. Plaud B, Meistelman C, Donati F. Curares: pharmacologie, principes de sélection et schémas d'utilisation. Traite D'anesthésie Générale Dalens. Arnette; 2001.
3. Paton WD, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. J. Physiol. juill 1967;191(1):59-90.
4. Bowman WC. Neuromuscular block. Br. J. Pharmacol. janv 2006;147 Suppl 1:S277-286.
5. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. Anesthesiology. mai 2003;98(5):1049-1056.
6. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. anesthesiology. 1990;73: 870-5.
7. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, 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. nov 1997;87(5):1035-1043.
8. Savarese JJ. Pharmacologie des myorelaxants et de leurs antagonistes. Anesthésie Mill. Rd. 1996. p. 417-497.
9. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. Acta Anaesthesiol. Scand. janv 1988;32(1):45-48.
10. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. Anesthesiology. avr 1989;70(4):578-581.
11. [Consensus conference: Indications for curarization in anesthesia. Saint-Mandé, 8 July 1999. Proceedings]. Ann. Françaises Anesthésie Rèanimation. sept 2000;19 Suppl 2:344s-472s.
12. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? Drugs. 2001;61(7):919-942.
13. Chauvin M, Lebrault C, Duvaldestin P. The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm. Anesth. Analg. févr 1987;66(2):117-122.
14. Debaene B, Meistelman C. Monitoring de la curarisation. Encycl. Medico-Chirurgicale. Elsevier; 1996. p. 390-410.
15. Kim KS, Chung CW, Shin WJ. Cisatracurium neuromuscular block at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. Br. J. Anaesth. sept 1999;83(3):483-484.

16. Plaud B, Laffon M, Ecoffey C, Meistelman C. Monitoring orbicularis oculi predicts good intubating conditions after vecuronium in children. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesthésie.* juill 1997;44(7):712-716.
17. Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology.* juill 2001;95(1):96-101.
18. Debaene B, Meistelman C, Beaussier M, Lienhart A. Visual estimation of train-of-four responses at the orbicularis oculi and posttetanic count at the adductor pollicis during intense neuromuscular block. *Anesth. Analg.* avr 1994;78(4):697-700.
19. Larsen PB, Gätke MR, Fredensborg BB, Berg H, Engbaek J, Viby-Mogensen J. Acceleromyography of the orbicularis oculi muscle II: comparing the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Acta Anaesthesiol. Scand.* oct 2002;46(9):1131-1136.
20. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br. J. Anaesth.* déc 2000;85(6):856-860.
21. Hemmerling TM, Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesthésie.* oct 2003;50(8):779-794.
22. Plaud B, Debaene B, Lequeau F, Meistelman C, Donati F. Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Anesthesiology.* juill 1996;85(1):77-81.
23. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. [French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults]. *Ann. Françaises Anesthésie Rèanimation.* juin 2008;27(6):483-489.
24. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br. J. Anaesth.* mars 2000;84(3):394-395.
25. Debaene B, Plaud B, Dilly M-P, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology.* mai 2003;98(5):1042-1048.
26. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol. Scand.* oct 1992;36(7):710-715.
27. Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology.* mars 1989;70(3):381-385.
28. Kopman AF. Surrogate endpoints and neuromuscular recovery. *Anesthesiology.* nov 1997;87(5):1029-1031.
29. Arbous MS, Meursing AEE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HHAJM, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology.* févr 2005;102(2):257-268; quiz 491-492.

30. Kitts JB, Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Caldwell JE, Heier T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in the elderly. *Anesthesiology*. févr 1990;72(2):272-275.
31. Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstoft M, Thal G. Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth. Analg.* déc 1988;67(12):1149-1153.
32. Fawcett WJ, Dash A, Francis GA, Liban JB, Cashman JN. Recovery from neuromuscular blockade: residual curarisation following atracurium or vecuronium by bolus dosing or infusions. *Acta Anaesthesiol. Scand.* avr 1995;39(3):288-293.
33. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. mai 1991;74(5):815-819.
34. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth. Analg.* mai 1995;80(5):1007-1014.
35. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Kitts JB, Miller RD. The relationship between adductor pollicis twitch tension and core, skin, and muscle temperature during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. sept 1989;71(3):381-384.
36. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. avr 2001;56(4):312-318.
37. Gätke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol. Scand.* févr 2002;46(2):207-213.
38. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*. avr 1993;78(4):693-699.
39. D'Honneur G, Tual L, Aubier B. Hypoxémie postopératoire: rôle des troubles du pharynx. *Troubl. Vent. Postopératoires*. 2003;65-79.
40. Isono S, Ide T, Kochi T, Mizuguchi T, Nishino T. Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans. *Anesthesiology*. déc 1991;75(6):980-984.
41. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. avr 1997;86(4):765-771.
42. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology*. nov 1990;73(5):835-839.
43. Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol. Scand.* août 1995;39(6):797-801.

44. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*. oct 1985;63(4):440-443.
45. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*. avr 2010;112(4):1013-1022.
46. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology*. janv 2010;112(1):34-40.
47. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK, Pedersen HS, Jensen EW. Optimum time for neostigmine reversal of atracurium-induced neuromuscular blockade. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesthésie*. sept 1996;43(9):932-938.
48. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth. Analg.* janv 2004;98(1):102-106, table of contents.
49. Egan TD, Kern SE, Johnson KB, Pace NL. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. *Anesth. Analg.* juill 2003;97(1):72-79, table of contents.
50. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 18 janv 2002;41(2):266-270.
51. De Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LHDJ. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br. J. Anaesth.* févr 2006;96(2):201-206.
52. Meistelman C, Fuchs-Buder T. [Pharmacology of sugammadex]. *Ann. Françaises Anesthésie Rénanimation*. sept 2009;28 Suppl 2:S51-56.
53. Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal? *Drugs Future*. 2003;347-354.
54. B.Plaud, C.Meistelman, B.Debaene. 51e congrès de la Sfar. Place des antagonistes pharmacologiques en anesthésie : flumazénil, nalaxone, inhibiteurs des cholinestérases et sugammadex. 2009.
55. Epemolu O, Bom A, Hope F. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology*. 2003;(99):632-637.
56. Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology*. oct 1972;37(4):417-422.
57. J Raft, C.Meistelman, A-S Lamotte. 51e congrès de la Sfar. Sugammadex. elsevier masson. 2009

58. De Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LHDJ. Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in anesthetized rhesus monkeys. *Anesthesiology*. avr 2006;104(4):718-723.
59. Debaene B, Meistelman C. [Indications and clinical use of sugammadex]. *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation*. sept 2009;28 Suppl 2:S57-63.
60. Plaud B. [Sugammadex: something new to improve patient safety or simply a gadget?]. *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation*. sept 2009;28 Suppl 2:S64-69.
61. Raft J, Chenot E-D, Longrois D, Meistelman C. [Analysis of neuromuscular blocking drugs and sugammadex expenses, one year after its introduction into routine clinical practice]. *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation*. oct 2011;30(10):758-759.
62. Fuchs-Buder T, Meistelman C. [Monitoring of neuromuscular block and prevention of residual paralysis]. *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation*. sept 2009;28 Suppl 2:S46-50.
63. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. 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.* oct 2008;101(4):492-497.
64. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia*. mars 2009;64 Suppl 1:55-65.
65. Schmartz D, Guerci P, Fuchs-Buder T. Sugammadex dosing in bariatric patients. *Anesthesiology*. mars 2013;118(3):754.
66. Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia*. août 2011;66(8):721-725.
67. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JHM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology*. févr 2009;110(2):284-294.
68. Raft J, Harter v, Guerci P, Fuchs-Buder T, Meistelman C. Biological evaluation of sugammadex on hemostasis and bleeding. *Anesthesiology*. 2012;(A1009).
69. VAILLANCOURT, R. Réflexion autour de la perception du changement organisationnel. *Cah. Act.* (N.292-293 (SEPTEMBRE-OCTOBRE 2000)).
70. DICQUEMARE D,. La résistance au changement produit d'un système et d'un individu. *Cah. Act.* 2000;PP.81-96.
71. Jacques Trémintin. Les conduites de changement dans le secteur socio-éducatif. *LIEN SOCIAL*; 2001.
72. Cousin T. L'anesthésie-réanimation en France. Des origines à 1965. *Nouv. Prof.* L'Harmattan. 2005. p. 404 p.
73. HAS. Amélioration des pratiques et sécurité des soins - La sécurité des patients - Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé - Des concepts à la pratique. mars, 2012.

74. Halford FJ. A critique of intravenous anesthesia in war surgery. *Anesthesiology*. 1943;(4):67-69.
75. BEECHER HK. Deaths during anaesthesia. *Lancet*. 30 oct 1954;267(6844):922-923.
76. Lienhart A. La réduction du risque anesthésique: passé, présent et futur. *Congrès Natl. Anesthésie Réanimation 2008 Essent*. Paris; p. 309-325.
77. Hatton F, Tiret L, Maujol L, N'Doye P, Vourc'h G, Desmonts JM, et al. [INSERM. Epidemiological survey of anesthesia. Initial results]. *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation*. 1983;2(5):331-386.
78. Tinker JH, Dull DL, Caplan RA, Ward RJ, Cheney FW. Role of monitoring devices in prevention of anesthetic mishaps: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. oct 1989;71(4):541-546.
79. Rapport sur la sécurité anesthésique. Haut Com. Santé Publique. École Nationale de la Santé Publique. Paris; 1994. p. 123.
80. Ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville. Décret no 94-1054 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique. (troisième partie: décrets) NOR: SPSH9403474D déc 5, 1994.
81. Sfez M. Analyse et maîtrise du risque en anesthésie. Éditions Sci. Médicales Elsevier Sas Conférences Actual. *Sfar*. 2002;371-385.
82. Debaene B, Meistelman C. Intérêt d'une nouvelle classe d'antagoniste des curares dans la gestion de la curarisation. *Prat. En Anesthésie Réanimation*. 30 mars 2008;11(N° 6):447-453.
83. Caldwell JE, Miller RD. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia*. mars 2009;64 Suppl 1:66-72.
84. Duvaldestin P. Le sugammadex: une nouvelle approche de la curarisation et de la décurarisation. *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation*. sept 2009;28:S39-S40.
85. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br. J. Anaesth*. nov 2005;95(5):622-626.
86. Adam JM, Bennett DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ, et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem*. 25 avr 2002;45(9):1806-1816.
87. Boon M, Martini CH, Aarts LP, Bevers RF, Dahan A. Effect of variations in depth of neuromuscular blockade on rating of surgical conditions by surgeon and anesthesiologist in patients undergoing laparoscopic renal or prostatic surgery (BLISS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 1 mars 2013;14(1):63.
88. Paton F, Paulden M, Chambers D, Heirs M, Duffy S, Hunter JM, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br. J. Anaesth*. nov 2010;105(5):558-567.
89. SFAR - Indications de la curarisation en anesthésie (CC 1999) 90. Sasakawa T, Iwasaki H. [Does rocuronium displace the position of suxamethonium?]. *Masui*. juill 2008;57(7):860-868.

91. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*. mai 2009;110(5):1020-1025.
92. Curley GF. Rapid sequence induction with rocuronium - a challenge to the gold standard. *Crit. Care Lond. Engl.* 2011;15(5):190.
93. De Almeida MCS, Pederneiras SG, Chiaroni S, de Souza L, Locks G de F. [Evaluation of tracheal intubation conditions in morbidly obese patients: a comparison of succinylcholine and rocuronium]. *Rev. Española Anesthesiol. Reanim.* janv 2009;56(1):3-8.

VU

NANCY, le **28 mai 2013**

Le Président de Thèse

Professeur Cl. MEISTELMAN

NANCY, le **29 mai 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6467

NANCY, le **10 juin 2013**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif : Le Sugammadex est un agent décurarisant de nouvelle génération utilisé pour antagoniser des curares non dépolarisants stéroïdiens, permettant de mieux prévenir le risque de curarisation résiduelle. La prescription d'antagonisation se fait selon la profondeur du bloc neuromusculaire. Depuis sa mise à disposition, il n'existe pas d'évaluation des pratiques de l'utilisation des agents antagonistes de curare. L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'évolution des pratiques de décurarisation depuis la mise à disposition du sugammadex.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur trois ans. Tous les patients adultes ayant bénéficiés d'une chirurgie avec nécessité de curarisation ont été recueillis. Quatre groupes de patients ont été créés selon le type et la posologie de décurarisation : sugammadex 2 mg/kg, sugammadex 4 mg/kg, néostigmine et sans antagonisation pharmacologique. Le recueil de données comportait : l'âge, le sexe, le score ASA, le type de chirurgie, la durée d'intervention, le curare et l'antagoniste utilisé. L'évolution de ces groupes a été comparée sur les 3 années. En parallèle, une enquête de pratique sur la décurarisation a été menée par un questionnaire auprès de l'équipe d'anesthésie.

Résultats : Neuf cents patients ont été inclus selon la répartition suivante : 565 patients dans le groupe sugammadex 2 mg/kg, 158 dans le groupe 4 mg/kg, 127 patients dans le groupe néostigmine et 49 dans le groupe sans antagonisation. On note une augmentation statistiquement significative de l'utilisation de sugammadex au cours du temps, en particulier à la posologie de 4 mg/kg; ainsi qu'une diminution de la consommation de néostigmine et de l'absence d'antagonisation pharmacologique. L'utilisation du sugammadex à 2mg/kg est restée stable. L'enquête de pratique sur l'évolution de la décurarisation montre depuis l'arrivée du sugammadex : une réinjection plus facile de rocuronium en fin d'intervention, l'objectif de finir l'intervention chirurgicale sur un bloc neuromusculaire profond et un intérêt du sugammadex dans sa rapidité d'antagonisation.

Conclusion : Dans cette étude sur l'évaluation des pratiques de décurarisation, on note une évolution sur la décurarisation post opératoire depuis la mise à disposition du sugammadex, en particulier une augmentation de l'antagonisation de bloc neuromusculaire profond.

TITRE EN ANGLAIS

Evaluation of neuromuscular blockade reversal since sugammadex's introduction

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2013

MOTS CLEFS : curare stéroïdien, sugammadex, décurarisation, pratique clinique.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
