

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

N° 53

THESE

Pour l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Diplôme d'études spécialisées en Anesthésie-Réanimation

Présenté et soutenu publiquement

Le 29 juin 2011

Par

Alice BATY-PREAULT

Née le 10 Février 1982

**Comparaison de différentes doses de néostigmine
pour antagoniser de faibles niveaux de curarisation résiduelle
sous sévoflurane.**

Président du jury : Monsieur le Professeur Yvonnick BLANLOEIL

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Florent CAPRON

Membres du jury : Madame le Professeur Corinne LEJUS

Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Table des matières

INTRODUCTION	4
1-Curarisation	4
2-Monitorage de la curarisation	6
3-Curarisation résiduelle	9
4-Décurarisation	10
OBJECTIFS ET TYPE D'ETUDE	13
PATIENTS ET METHODES	15
ANALYSE STATISTIQUE	18
1-Calcul du nombre de sujets nécessaires	18
2-Tests statistiques utilisés	18
3-Responsable des analyses statistiques	18
4-Faisabilité	18
RESULTATS	19
1-Données démographiques	19
2-Données initiales de l'étude	20
2.1-position des électrodes.....	20
2.2-rapport de TdQ initial après calibration	21
2.3-durée d'action du cisatracurium	21
2.4-sévoflurane expiré au moment de l'injection de la néostigmine	22
2.5-TdQ à l'injection de la néostigmine	22
3-Résultats principaux de l'étude	23
3.1-critère principal : intervalle de temps entre l'injection de la néostigmine ou placebo (TdQ \geq 40%) et l'obtention d'un rapport de TdQ \geq 100% pour trois doses de néostigmine ou placebo	24
3.2-critère secondaire : intervalle de temps entre l'injection de la néostigmine ou placebo (TdQ \geq 40%) et l'obtention d'un rapport TdQ à 90% pour trois doses de néostigmine, atropine ou placebo	25
4-Analyse des effets secondaires et des répercussions hémodynamiques	26
4.1-analyse de la fréquence cardiaque	26
4.2-analyse de la tension artérielle	27
4.3-analyse du BIS.....	28
4.4-autres effets secondaires	29
DISCUSSION	30
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	47
ANNEXES	52
TABLE DES ILLUSTRATIONS	94
RESUME	96

INTRODUCTION

1-Curarisation:

L'utilisation des curares en anesthésie repose aujourd'hui sur deux indications qui sont l'obtention de conditions optimales d'intubation et la curarisation per-opératoire pour les besoins de la chirurgie. Ils permettent d'assurer un relâchement musculaire durant la chirurgie et accessoirement de faciliter la ventilation mécanique.

La curarisation est l'interruption pharmacologique et réversible de la transmission neuromusculaire. Le principal site d'action des curares est le récepteur cholinergique nicotinique de la plaque motrice. Le mode d'action diffère selon qu'ils induisent ou non une dépolarisation de la membrane du myocyte.

Les curares non dépolarisants sont des agonistes compétitifs soit de la famille des benzyloquinolines soit de la famille des dérivés stéroïdiens. Ils se lient au même site d'action que l'acétylcholine au niveau de la sous-unité α du récepteur (RnACh). Au moins 75% des récepteurs doivent être occupés par un curare non dépolarisant pour que la paralysie s'installe par blocage du potentiel d'action. Ils sont classés en fonction de leur durée d'action longue (pancuronium), intermédiaire (vécuronium, atracurium, rocuronium, cisatracurium) ou courte (mivacurium).

Dans la famille des curares dépolarisants il n'existe que la succinylcholine. Elle agit comme un agoniste non compétitif de l'acétylcholine en raison de sa parenté structurale avec cette dernière molécule. Elle se lie aux deux sous-unités α de tous les récepteurs à la fois nicotiniques et muscariniques d'où ses effets secondaires. La liaison de la succinylcholine aux récepteurs de la plaque motrice provoque l'ouverture du canal du récepteur avec sortie obligatoire d'ions K^+ , ce qui dépolarise la plaque motrice. La dépolarisation initiale est prolongée car la succinylcholine n'est pas dégradée par l'acétylcholinestérase. Ces caractéristiques sont un délai et une durée d'action courts, ainsi que l'obtention de bonnes conditions d'intubation.

Pour faciliter l'intubation orotrachéale la dose de curare et le délai d'action doivent être suffisants à l'installation de l'effet maximal du curare [1]. Un des paramètres essentiels de définition du bloc neuromusculaire est la DA95. Elle correspond à la Dose Active 95% c'est à

dire la dose active produisant une diminution de 95% de l'amplitude de la réponse musculaire mesurée à l'adducteur du pouce après une stimulation supramaximale unique. La posologie d'intubation est au moins égale ou supérieure à deux fois la DA95 afin que les conditions soient optimales.

La pharmacocinétique des curares connaît d'importantes variations interindividuelles, en particulier en cas d'insuffisance hépatocellulaire. La durée d'action d'une injection unique de succinylcholine n'est que légèrement augmentée sans conséquences cliniques notables. En revanche, le pancuronium, le vécuronium, le rocuronium et le mivacurium voient leur durée d'action prolongée dans cette situation. Le pancuronium et le vécuronium sont désacétylés au niveau hépatique avec formation notamment du dérivé 3-désacétyl qui possède une activité curarisante. Pour le vécuronium, la demi vie d'élimination est alors augmentée et la clairance diminuée avec pour conséquence une augmentation de la durée d'action et un risque d'accumulation. Chez le patient cirrhotique par exemple, le risque d'accumulation du pancuronium est très important en raison d'une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'ordre du double. Pour le rocuronium, sa durée d'action n'est que modérément allongé d'une fait d'une augmentation du volume de distribution et d'une diminution modérée de la clairance mais il existe néanmoins un risque d'accumulation lors d'administration prolongée. L'atracurium et le cisatracurium sont quant à eux des myorelaxants de choix chez l'insuffisant hépatique en raison d'une élimination indépendante du foie faisant intervenir la voie de Hoffman et une hydrolyse ester enzymatique. Leur principal métabolite est la laudanosine, potentiellement neurotoxique. Les concentrations de laudanosine retrouvées après un bolus de cisatracurium sont dix fois plus faibles qu'après administration d'une dose équivalente d'atracurium.

Chez le patient insuffisant rénal, la pharmacocinétique du pancuronium est fortement modifiée avec augmentation de sa demi-vie d'élimination de cinq fois et du volume de distribution. Celle du vécuronium est peu modifiée mais il existe un risque d'accumulation de son métabolite le 3-désacétylvécuronium lors d'injections répétées. Pour le rocuronium, l'insuffisance rénale modifie peu les paramètres pharmacocinétiques et aucune étude n'a montré d'altération de sa pharmacodynamie. Concernant les curares de la série des benzyloquinolines, l'insuffisance rénale ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques. Cependant le cisatracurium, moins producteur de laudanosine, devrait être préféré à l'atracurium car ce métabolite s'accumule chez l'insuffisant rénal.

Les patients atteints de myasthénie ou d'autres pathologies neuromusculaires ont montré une sensibilité très fortement augmentée aux curares non dépolarisants par altération auto-immune ou génétique des récepteurs nicotiques post-synaptiques de la plaque motrice. Les déséquilibres acido-basiques et/ou électrolytiques sévères peuvent augmenter ou diminuer la sensibilité des patients aux curares (MgSO₄, K⁺) ainsi que l'hypothermie. Certaines interactions médicamenteuses potentialisent l'effet des curares non dépolarisants comme la kétamine, les aminosides, les polymyxines, les halogénés [2], certains anticancéreux ou encore certains antiarythmiques. Il est donc impossible en pratique clinique de prévoir la durée d'action d'un curare sans un monitoring adapté même chez le sujet sain sans antécédents.

2-Monitorage de la curarisation

Des tests cliniques (la force de préhension de la main, la possibilité de maintenir le bras, la jambe ou la tête surélevée pendant 5 secondes (*head lift test*), ou encore la capacité à résister à la traction d'une canule buccale (*tongue depressor test*) ont longtemps été utilisés pour l'évaluation de la curarisation résiduelle en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Ils sont de mauvaise sensibilité principalement pour détecter de faibles niveaux de curarisation résiduelle. Le « *tongue depressor test* » reste le test le plus sensible malgré sa difficulté de réalisation [3]. Dans l'étude de Debaene et al. [4] la sensibilité du « *head lift test* » n'est que de 11% pour une valeur de TdQ < 90%, 19% pour le « *tongue depressor test* ». De plus, un tiers des patients ne peut les réaliser en salle de réveil en raison d'une sédation encore trop profonde [4]. Chez des volontaires recevant du mivacurium, le « *head lift test* » parfaitement réalisé pendant 5 secondes correspond à un rapport de TdQ compris entre 45 et 75% [3]. Leur manque de puissance diagnostique associé à la remise en question dans les années 70 de la ventilation minute en tant que critère de décurarisation rendent indispensable un monitoring instrumental de la curarisation.

Actuellement, comme le recommande la conférence de consensus de la SFAR [1], quel que soit le curare non dépolarisant, son utilisation ne peut se concevoir que sous couvert d'un monitoring instrumental continu de la curarisation. Cette technique est la seule méthode permettant d'exclure avec certitude de faibles niveaux de curarisation résiduelle en salle de réveil. La mécanomyographie est la technique de référence mais n'est pas utilisable en

pratique clinique. Elle permet de mesurer la force musculaire à l'aide d'une jauge de contrainte et s'utilise uniquement à l'adducteur du pouce. De même, l'électromyographie, technique aussi réservée à la recherche, enregistre le potentiel d'action d'un muscle après stimulation du nerf correspondant. Quant à la kinémyographie, mesurant le déplacement musculaire elle ne fait preuve d'aucune validation sur grandes séries. Le monitoring en routine repose le plus souvent sur l'accéléromyographie. Un capteur piézo-électrique est placé à la face palmaire de la deuxième phalange du pouce et mesure l'accélération du pouce suite à la stimulation du muscle adducteur du pouce par le nerf ulnaire, muscle très sensible à la curarisation. Cette accélération est calculée selon la deuxième loi de Newton : $\text{force} = \text{masse} \times \text{accélération}$. L'accéléromyographe est calibré avant administration des curares.

En pratique clinique, trois modes de stimulation sont utiles au monitoring de la curarisation : le TOF (train of four) ou train de quatre (TdQ), le PTC (post tetanic count) et le DBS (double burst stimulation). Ces monitorages doivent être effectués sur un muscle de sensibilité élevée aux curares, dont la cinétique de décurarisation est lente.

Le TdQ admis comme monitoring préférentiel consiste en quatre stimulations de 0,2 ms à une fréquence de 2 Hz, à espacer de 15 secondes. La réponse musculaire du quatrième stimulus (T4) est comparée à la première réponse (T1) fournissant alors le rapport de TdQ. Il existe en effet avec les curares non dépolarisants un affaiblissement de la réponse à la stimulation haute fréquence. L'estimation visuelle ou tactile de la fatigue musculaire après stimulation est proportionnelle à la profondeur du bloc neuromusculaire. Il est difficile en revanche d'exclure un bloc résiduel avec cette évaluation qualitative du TdQ puisque quatre réponses d'intensité identique peuvent correspondre à un rapport de TdQ compris entre 40% et 100% [5, 6] d'où l'importance de la mesure quantitative du TdQ.

Le PTC consiste en une stimulation tétanique de 50 Hz pendant 5 secondes suivie de dix stimulations simples à la fréquence de 1 Hz, à espacer de 5 minutes. Ce test n'est pas plus sensible que le TdQ contrairement au DBS pour détecter les faibles niveaux de curarisation résiduelle. Le PTC explore la curarisation profonde.

Le DBS consiste en deux stimulations téaniques brèves séparées par 750 ms. Il permet d'explorer la récupération du bloc neuromusculaire à l'adducteur du pouce lorsque la réponse quantitative T4/T1 est supérieure à 40%. Il détecte un bloc résiduel correspondant à un TdQ d'environ 60% et contribue à poser l'indication de l'antagonisation du bloc. L'évaluation

tactile des réponses au DBS pourrait déceler des niveaux de curarisation plus profonds que l'appréciation tactile des réponses au TdQ [7]. En revanche, cette évaluation qualitative du DBS, plus sensible que celle du TdQ, ne permet pas de détecter une paralysie résiduelle comprise entre 60 et 100% au TdQ [8].

A l'instar des tests cliniques, l'évaluation qualitative du DBS ou du TdQ reste trop peu sensible (sensibilité de 14% et 11% respectivement dans l'étude de Debaene et al. pour un TdQ < 90%) [4] pour détecter les faibles niveaux de curarisation résiduelle. Il est de plus démontré que cette évaluation qualitative dépend de la main avec laquelle l'anesthésiste apprécie la faiblesse musculaire. En effet, avec la main non dominante, la probabilité de détecter tactilement une faiblesse musculaire en réponse à une stimulation par le TdQ ou le DBS3,3 est significativement plus faible que lorsque l'anesthésiste utilise sa main dominante [9]. Chez le sujet droitier, l'hémisphère gauche est dominant par rapport à l'hémisphère droit ce qui explique cette différence de perception entre les deux mains et donc l'imprécision de l'évaluation tactile.

L'installation de la curarisation pour l'intubation se surveille au niveau du muscle sourcilier avec le TdQ. La réponse du muscle sourcilier évalue la curarisation des muscles respiratoires, de la paroi abdominale et surtout des muscles laryngés. En effet le muscle sourcilier de l'œil a la même sensibilité au rocuronium que les muscles adducteurs du larynx [10] (annexe 1).

La surveillance peropératoire d'un bloc modéré se surveille à l'adducteur du pouce. Quant au bloc profond sa surveillance est réalisée à l'orbiculaire de l'œil. L'orbiculaire de l'œil et l'adducteur du pouce ont le même profil neuromusculaire et sont plus sensibles aux curares que le muscle sourcilier de l'œil et l'adducteur du larynx [10] (annexe 1).

La disparition du bloc neuromusculaire se surveille qualitativement à l'adducteur du pouce, les électrodes se plaçant sur le trajet du nerf cubital au niveau de l'avant bras, avec le TdQ puis avec le DBS. En présence de l'accéléromyographe, un rapport T4/T1 égal à 100% est recommandé avant extubation; en deçà de ce seuil l'action des curares doit être antagonisée [5].

Afin d'insister sur l'importance du monitoring quantitatif Brull et Murphy [11] dans leur revue de la littérature comparent les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives

négatives et valeurs prédictives positives de différents tests cliniques lorsque le rapport de TdQ est inférieur à 90%. Le sentiment de faiblesse généralisée ressort comme le symptôme le plus sensible mais le moins spécifique (annexe 2). Plaud et al. proposent une synthèse sur la fiabilité et la pertinence des tests cliniques et neuromusculaires pour détecter une paralysie résiduelle afin d'insister sur le manque de sensibilité de l'évaluation qualitative de ces tests [12] (annexe 3).

3-Curarisation résiduelle

La curarisation résiduelle postopératoire est définie actuellement comme un rapport T4/T1 au TdQ mécanomyographique sur l'adducteur du pouce inférieur à 90% lors du réveil de l'anesthésie et/ou par la présence de signes de faiblesse neuromusculaire cliniquement.

Longtemps la valeur seuil de TdQ définissant la curarisation résiduelle fut de 70%. Dans les années 70 l'équipe d'Ali and Kitz [13] démontre qu'avec un ratio moyen de 74% les patients peuvent ouvrir les yeux aisément, tousser, tirer la langue, maintenir la tête surélevée pendant 5 secondes, développer une capacité vitale forcée de 15 à 20 ml/kg et maintenir une stimulation téτανique sans faiblesse pendant 5 secondes. Il était en effet admis chez le volontaire que le volume courant et la ventilation minute revenaient à la normale pour une valeur de TdQ égale à 70%.

C'est dans les années 1990 que l'objectif de récupération neuromusculaire est réévalué et fixé à 90% puisque les sujets peuvent présenter des signes de bloc résiduel à type de dysfonction pharyngée ou de trouble de la perméabilité des voies aériennes supérieures avec un ratio de TdQ compris entre 70 et 90% [14, 15, 16] (annexe 4). Le sphincter supérieur de l'œsophage ne retrouve en effet toutes ces capacités que pour des valeurs de $TdQ \geq 90\%$. Pour des valeurs de $TdQ \leq 90\%$ la déglutition reste perturbée avec des risques d'inhalation chez près de 50% des sujets étudiés [14]. De plus le blocage neuromusculaire de faible intensité (TdQ entre 50 et 80%) est associé à une diminution du volume inspiratoire des voies aériennes supérieures. Ces volumes reviennent à leur niveau moyen de base après récupération d'un rapport de TdQ égale à 100% [17]. Cette hypothèse qu'un patient soit considéré comme parfaitement décurarisé uniquement après obtention d'un $TdQ \geq 90\%$ est renforcée par l'étude de Kopman et al. [3]. Ces derniers démontrent que des symptômes

désagréables liés à une curarisation résiduelle restent présents chez certains patients ayant un rapport TdQ de 70% et que ces troubles ne disparaissent que lorsque ce rapport atteint 90%. La fonction des muscles masséters impliqués dans le « *tongue depressor test* » ne retourne à la normale que pour des rapports compris entre 80 et 90%. Enfin, la force de préhension moyenne des patients n'est que de 59% de la valeur contrôle pour des rapports de TdQ à 70% [3].

Un rapport de TdQ $\geq 90\%$ à la mécanomyographie prédit donc avec une forte probabilité l'absence de blocage neuromusculaire résiduel induit par les curares même si l'effet des autres agents anesthésiques sur les voies aériennes supérieures n'est pas mesuré en routine [18].

De plus, en l'absence de mesure quantitative du rapport de TdQ il est impossible de détecter une curarisation résiduelle avec l'évaluation qualitative seule. En effet il est démontré que l'absence d'affaiblissement clinique de T4 par rapport à T1 nous permet uniquement de conclure que le rapport de TdQ est compris entre 40 et 100%. [6, 8, 19]. C'est à ces faibles niveaux de curarisation que les complications sont encore largement sous-estimées.

Il est donc indispensable lors de l'utilisation des curares non dépolarisants de durée d'action intermédiaire de monitorer et d'antagoniser leur action en fin d'intervention [1].

4-Décurarisation

La néostigmine est le seul anticholinestérasique disponible en France qui inhibe selon la loi d'action de masse l'acétylcholinestérase (ACh) de la fente synaptique et augmente ainsi la concentration d'ACh à ce niveau ce qui favorise la transmission neuromusculaire. Les curares non dépolarisant étant des agonistes compétitifs de l'ACh pour les récepteurs pré et post-synaptiques, une augmentation de l'ACh dans la fente synaptique peut selon la loi d'action de masse libérer ces récepteurs des curares non dépolarisants qui y sont fixés à condition que le rapport des concentrations soit en faveur de l'agoniste. Cela suppose que la concentration de curare soit faible et la décurarisation déjà bien amorcée. Au total la néostigmine n'est pas un antagoniste de la curarisation mais un agent accélérant une décurarisation déjà initiée. Elle possède aussi des effets présynaptiques propres.

D'autres effets pharmacodynamiques résultant de son mode d'action sont responsables d'effets secondaires tel une augmentation du tonus parasympathique induisant entre autre une bradycardie voire une asystolie, une bronchoconstriction, une hypersalivation ou encore une augmentation de la motricité digestive. Elle est de manière controversée considérée comme favorisant les nausées et vomissements post-opératoires. La méta-analyse de Ching-Rong Cheng et al. n'a en effet trouvé aucun lien pertinent entre l'injection de néostigmine et l'apparition de nausées vomissements en post-opératoire [20]. La néostigmine doit donc obligatoirement être associée à un agent parasympatholytique comme l'atropine à la dose de 10 à 15 µg/kg, injectée simultanément afin de diminuer les effets parasympathomimétiques muscariniques. L'atropine reste cependant elle-même responsable de tachycardies potentiellement délétères, notamment chez le coronarien.

En l'état actuel des connaissances, l'évaluation qualitative correspondant à 4 réponses tactilement équivalentes au TdQ ne constitue pas un critère de décurarisation complète. Les tests cliniques (ex : head lift test) ne suffisent plus à garantir l'absence de curarisation résiduelle [4]. Actuellement en présence d'un accéléromyographe, il est donc recommandé d'antagoniser le bloc neuromusculaire résiduel si le rapport T4/T1 est $\leq 90\%$. En l'absence de celui-ci, la néostigmine ne peut être administrée que lorsque l'effet des myorelaxants non dépolarisants a commencé à s'estomper afin d'éviter les curarisations secondaires, soit à partir de l'existence d'au moins deux réponses visuelles qualitatives au TdQ à l'adducteur du pouce (quatre réponses pour la pancuronium). En l'absence de stimulateur de nerf, il ne faut pas antagoniser le patient tant qu'une activité musculaire spontanée n'a pas été détectée [11]. La dose recommandée est de 40 µg/kg. L'augmentation de la posologie de néostigmine jusqu'à 70-80 µg/kg n'a pas d'indication pour accélérer la décurarisation en raison d'un effet plafond. Une dose de néostigmine supérieure à 60 µg/kg peut même être à l'origine d'une antagonisation de moindre qualité [21].

Le délai d'obtention d'une décurarisation complète dépend du niveau du bloc lors de l'injection de la néostigmine. A deux réponses au TdQ, ce délai d'action peut être très variable (entre 10 et 40 min) en fonction de l'agent d'entretien de l'anesthésie. La présence d'halogénés et l'hypothermie modérée (34,5°C) prolongent les délais de décurarisation [22, 23]. C'est pourquoi certains préconisent actuellement d'attendre 4 réponses avant d'antagoniser le bloc résiduel [12], (annexe 5).

Cette notion de variabilité doit être prise en compte pour décider en toute sécurité de retirer la sonde d'intubation et doit s'accompagner du monitoring quantitatif de la curarisation.

OJECTIFS ET TYPE D'ETUDE

En France en 1996 [24], 50% des anesthésistes n'utilisaient pas ou presque jamais de monitoring de la curarisation et 79% des anesthésistes n'antagonisaient jamais ou occasionnellement le bloc neuromusculaire induit par l'atracurium. En 2010, une enquête menée par Naguib et al. [25] révèle que seulement 18% des anesthésistes européens contre 34,2% des américains ont recours à l'antagonisation en routine.

Les pratiques ont donc peu évolué puisqu'encore trop peu d'anesthésistes antagonisent le bloc neuromusculaire induit par un curare de durée d'action intermédiaire lorsque celui-ci est en phase de récupération avancée (4 réponses visuelles et tactiles soutenues au TdQ, soit un rapport compris entre 40 et 90%). La crainte des effets secondaires dus à l'association de la néostigmine à l'atropine peut expliquer ces chiffres.

De plus, les doses de néostigmine et d'atropine n'ont encore jamais été déterminées pour ces intensités modérées de curarisation résiduelle. Cette démarche permettrait pourtant de diminuer l'incidence de la curarisation résiduelle en salle de réveil d'autant que l'antagonisation a été retrouvée comme un facteur indépendant associé à une réduction de la morbidité sévère et de la mortalité post-opératoire [26].

Récemment l'équipe de Fuchs-Buder a démontré que de faibles doses de néostigmine (10 à 30 μ /kg) sont suffisantes, sous anesthésie entretenue au propofol, pour antagoniser un bloc neuromusculaire dont la décurarisation est déjà bien avancée soit un rapport de TdQ > 40% [27]. C'est pourquoi le but de notre étude était de déterminer la dose la plus faible de néostigmine ainsi que le délai requis pour antagoniser le bloc au même seuil de décurarisation mais sous sévoflurane, halogéné couramment utilisé en pratique clinique. En effet les agents halogénés inhalés, proportionnellement à leur concentration, augmentent la durée d'action des myorelaxants non dépolarisants. La consommation des myorelaxants peut donc être réduite lors d'une anesthésie entretenue par halogénés [2].

L'objectif principal était de déterminer lors d'une anesthésie entretenue par du sévoflurane, le temps nécessaire entre une phase de décurarisation avancée (soit un rapport TdQ \geq 40% correspondant à 4 réponses identiques à l'évaluation clinique quantitative du

TdQ) et la récupération complète du bloc neuromusculaire (soit un rapport TdQ > 100% à l'accéléromyographie) pour trois doses de néostigmine (40, 20, 10 µg/kg) associées à l'atropine (respectivement 20, 10, 5 µg/kg) et un placebo.

L'objectif secondaire était de déterminer l'intervalle de temps entre l'injection de la néostigmine ou placebo ($TdQ \geq 40\%$) et l'obtention d'un rapport TdQ à 90% pour ces trois doses de néostigmine, placebo et atropine.

Les effets secondaires et les répercussions hémodynamiques de ces différentes doses de néostigmine/atropine étaient aussi analysés.

Cette étude randomisée réalisée en double aveugle, monocentrique a été menée entre avril et octobre 2009 au Centre Hospitalier Départemental Vendée à La Roche Sur Yon, dans le pôle d'anesthésie du Dr G.Lorre, ceci après avis du CPP, de l'AFSSAPS et du CNIL des Pays de la Loire.

PATIENTS ET METHODES

Les critères d'inclusion étaient :

- homme ou femme,
- âge de 18 à 75 ans,
- ASA I à III,
- acte chirurgical programmé,
- sous anesthésie générale avec indication d'une curarisation,
- recueil du consentement éclairé et signé.

Les critères de non inclusion étaient :

- les patients de plus de 75 ans,
- BMI > 32 kg/m²,
- maladie neurologique, neuromusculaire ou musculaire,
- neuromyopathie périphérique,
- coronaropathie instable,
- asthme décompensé,
- histoire familiale d'hyperthermie maligne,
- difficultés prévues d'intubation et de ventilation,
- estomac plein,
- allergies connues à l'un ou l'autre des médicaments de l'étude,
- prise de médicaments influençant la fonction neuromusculaire (corticostéroïdes, anticonvulsivants),
- obstruction mécanique des voies digestives et urinaires,
- glaucome à angle ouvert,
- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
- femme enceinte et allaitante,
- non affiliation à un régime de sécurité sociale.

Lors de la consultation de pré-anesthésie l'étude était proposée au patient, le consentement et le document d'information lui étaient remis. Le patient était alors informé sur les avantages et les inconvénients de sa participation à cette étude, les éventuelles réponses à

ses questions lui étaient apportées et lorsque celui-ci était d'accord le consentement était alors signé et le patient inclus dans l'étude après revue des critères d'inclusion et de non inclusion au sein du cahier d'observation (annexe 14). Les données démographiques étaient recueillies (âge, poids, taille, score ASA), la main dominante, ses traitements et antécédents, l'absence de critères d'exclusion. De même un examen clinique initial permettait d'obtenir un pouls, une tension et une température à l'état basal.

La majorité des inclusions concernaient des patients de chirurgies gynécologique, orthopédique, ORL et digestive.

Le jour de la chirurgie, le monitoring habituel était appliqué (oxymétrie, tension artérielle non invasive, et ECG), ainsi qu'un index bispectral (BIS) et une sonde thermique oesophagienne. La température était maintenue au dessus de 35°C grâce à une couverture chauffante type Bair Hugger®.

La surveillance de la curarisation était réalisée avec un stimulateur TOF-Watch® comprenant un accéléromètre au niveau du pouce permettant la mesure quantitative du rapport T4/T1 par le TdQ. Les électrodes du TOF-Watch®, sur le trajet du nerf ulnaire, étaient positionnées du côté de la main dominante ou non dominante de manière aléatoire en fonction des besoins posturaux de la chirurgie afin que la main soit la plus accessible possible. L'accéléromètre était fixé à la face palmaire de la dernière phalange du pouce grâce à un adaptateur (Handadapter®) qui appliquait une pression constante lors des stimulations du TOF Watch®.

Une prémédication par 1 ou 2 mg de midazolam pouvait être prescrite. Chaque patient participant à l'étude était induit par rémifentanil en AIVOC (concentration effet entre 2 et 6 ng/ml) et propofol en intraveineux lent (1,5 à 3 mg/kg). Une fois le patient endormi, l'accéléromètre était calibré pour s'assurer que la réponse obtenue soit supramaximale avec le plus petit courant possible (programme de calibration TOF Watch® mode 2). La calibration réalisée, les patients recevaient du cisatracurium à 0,1 mg/kg puis étaient intubés. Le sévoflurane, agent d'entretien de l'anesthésie choisi pour des concentrations expirées entre 1% et 2,5% dans un mélange N2O/oxygène (FiO2 = 30-50%) était associé au rémifentanil en AIVOC (concentration effet entre 1 et 8 ng/ml) pour maintenir un BIS entre 40 et 60.

Au cours de l'intervention, des stimulations de TdQ étaient appliquées de manière rapprochée jusqu'à l'obtention du premier rapport de $TdQ \geq 40\%$. Après deux rapports consécutifs $\geq 40\%$ les doses attribuées de néostigmine et d'atropine étaient mélangées dans une seringue de 20 ml complétée par du sérum physiologique. L'injection était réalisée par un médecin indépendant pour maintenir l'insu. A cet instant les stimulations de TdQ étaient appliquées toutes les 15 secondes (4 stimulations de 0,2 ms à 2 Hz de fréquence toutes les 15 minutes). Le patient était maintenu sous anesthésie par sévoflurane (pour un BIS < 60) jusqu'à l'obtention de deux rapports consécutifs de $TdQ \geq 100\%$. Le temps entre l'injection et le deuxième rapport $\geq 90\%$ puis 100% était noté.

Pendant cette phase de décurarisation le TdQ, la fréquence cardiaque, la tension artérielle non invasive, le BIS, la fraction expirée de sévoflurane et la température étaient notés toutes les minutes. D'autres informations étaient aussi recueillies telles que l'heure de début d'acte, le TdQ initial après calibration et avant curarisation, la main possédant les électrodes, l'heure d'injection de la néostigmine, l'heure du deuxième $TdQ > 90\%$ puis 100% , la durée de la chirurgie, le pouls maximum et le pouls minimum lors de la décurarisation.

ANALYSE STATISTIQUE :

1-Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Le critère d'efficacité principal était l'intervalle de temps entre l'injection de néostigmine ou de placebo et l'atteinte d'un rapport de TdQ > 100%. Nous nous attendions à retrouver des différences entre le groupe placebo et les groupes néostigmine, avec peu ou pas de différences entre les différentes doses de néostigmine. Une accélération de dix minutes dans le temps de récupération aurait été cliniquement significative. Des études précédentes donnaient un écart-type pour cette mesure de 8 minutes. Donc, le nombre de patients nécessaires par groupe était de 15 ($\alpha = 0,05$ et $1-\beta = 0,8$).

2-Tests statistiques utilisés :

Les résultats du critère principal sont exprimés en valeurs médianes \pm extrêmes. Les autres résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ou valeur absolue et sont comparés en utilisant un test de Mann-Whitney-U.

L'analyse statistique des données démographiques et du critère d'efficacité principal (temps entre l'injection et l'atteinte d'un TdQ $\geq 100\%$) était effectuée par analyse de variance (ANOVA). Si l'ANOVA détectait des différences entre les groupes, un test de Tukey était réalisé pour déterminer entre quels groupes existaient des différences significatives. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

4-Faisabilité

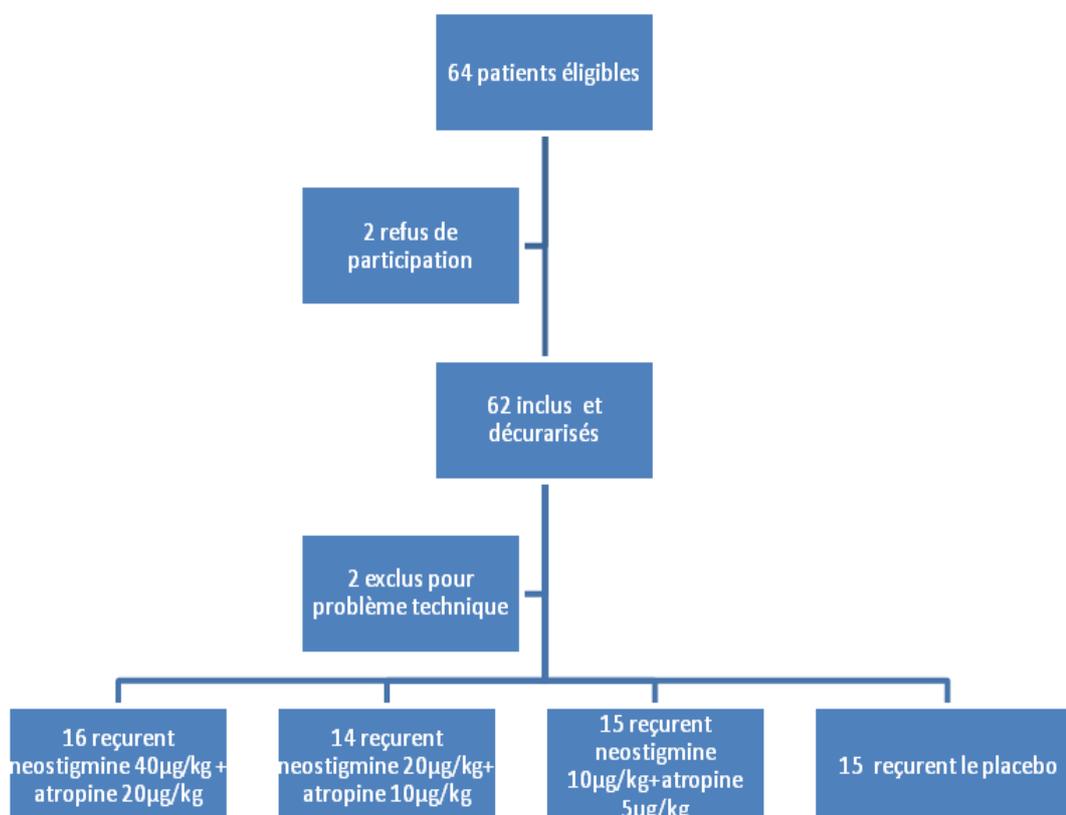
Il est pratiqué au CHD environ 3000 anesthésies avec curarisation par an. Pour des raisons de faisabilité et pour être réaliste, il était prévu d'inclure 2 à 3 patients par semaine. A ce rythme les inclusions devaient se dérouler sur un maximum de 9 mois.

RESULTATS

1-Données démographiques

Soixante deux patients ont été inclus entre mars et novembre 2009 tous répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion. Ces patients devaient subir une intervention chirurgicale programmée pour laquelle une curarisation était indiquée. Deux patients ont refusé de participer à l'étude pour des raisons personnelles. Des problèmes techniques liés à un dysfonctionnement du TOF watch® lors de l'intervention ne nous ont pas permis de récupérer les données pour deux patients (3%).

Figure 1: Flowchart



Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Aucune différence significative entre ces groupes n'était retrouvée.

Tableau 1: Données démographiques

Néostigmine	40 µg/kg (n=16)	20 µg/kg (n=14)	10 µg/kg (n=15)	Placebo (n=15)	Total (n=60)
Age	50,7 ± 17,6	51,9 ± 18,1	60,2 ± 11,4	50,6 ± 15,8	53,3 ± 16
Sexe H/F	5/11	7/7	4/11	6/9	22/38
BMI	23,9 ± 3,6	25,4 ± 3,7	26,9 ± 4,0	26,9 ± 3,3	25,7 ± 3,8
ASA (I-II-III)	8/8/0	6/7/1	2/11/2	2/13/0	18/39/3
Durée de la chirurgie en minutes	80,2 ± 40,4	75,8 ± 32,4	84,1 ± 54,9	78,1 ± 44,3	80 ± 42

BMI : Body Mass Index

ASA: American Society of Anaesthesiology

2-Données initiales de l'étude

2.1-Position des électrodes

Les électrodes étaient placées sur la main dominante chez 28 patients et sur la main opposée chez 32 patients (tableau 2). Etaient inclus 3 gauchers et 57 droitiers.

Tableau 2 : Position des électrodes:

Néostigmine	n	Main dominante	Main opposée
40 µg/kg	16	7	9
20 µg/kg	14	7	7
10 µg/kg	15	8	7
Pas de Néostigmine	15	6	9

2.2-Rapport de TdQ initial

Immédiatement après calibration du TOF watch® et avant curarisation, une stimulation de TdQ était appliquée et révélait des valeurs moyennes de rapport TdQ supérieures à 100% (tableau 3).

Tableau 3 : Rapport de TdQ initial en pourcentage

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	104,8%	5,5
20 µg/kg	14	107,3%	5,2
10 µg/kg	15	108,4%	10,4
Placebo	15	108,3%	2,4
GLOBAL	60	107,1%	6,4

2.3-Durée d'action du cisatracurium

La durée d'action du cisatracurium correspondait au temps s'écoulant entre le moment d'injection du curare et la récupération d'un rapport de TdQ à 40%. Il existait une grande variabilité interindividuelle de cette durée d'action avec des valeurs minimales de 39 minutes atteignant 95 minutes pour les durées d'action les plus longues. Cette constatation renforce les recommandations de monitoring per-opérateur de la curarisation (tableau 4).

Tableau 4 : Durée en minutes entre l'injection du cisatracurium et l'obtention d'un TdQ = 40%

Néostigmine	n	Médiane	Min-Max
40 µg/kg	16	62	(45 – 80)
20 µg/kg	14	61	(51 – 79)
10 µg/kg	15	57	(39 – 95)
Placebo	15	66,5	(47 – 95)
GLOBAL	60	61	(39 – 95)

2.4-Fraction expirée de sévoflurane à l'injection de la néostigmine (T0)

La fraction de sévoflurane expirée à l'injection de la néostigmine était en moyenne de 0,98% (tableau 5).

Tableau 5 : Fraction expirée de sévoflurane à T0 en pourcentage.

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	0,97	0,28
20 µg/kg	14	1,02	0,22
10 µg/kg	15	0,93	0,25
Placebo	15	1,02	0,27
GLOBAL	60	0,98	0,25

2.5-Rapport TdQ à l'injection de la néostigmine (T0)

Lorsque la néostigmine ou le placebo étaient injectés le rapport moyen de TdQ était de 40,6% ± 1,1% (tableau 6). Un rapport TdQ à 100% ± 1% était obtenu chez tous les patients en fin de décurarisation.

Tableau 6 : Rapport de TdQ moyen en pourcentage à l'injection de néostigmine

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	41%	1,6
20 µg/kg	14	40,4%	0,8
10 µg/kg	15	40,3%	0,5
Placebo	15	40,7%	0,7
GLOBAL	60	40,6%	1,1

3-Résultats principaux de l'étude

Les résultats de l'évaluation principale et secondaire mesurant les délais pour passer respectivement d'un rapport de TdQ 40% à 100% et 90% après administration de néostigmine ou placebo sont reportés dans les tableaux 7, 8 et illustrés sur la figure 2.

Tableau 7: Délai médian en minute pour passer d'un rapport de TdQ 40% à 90% et 100% après administration de néostigmine ou placebo

Néostigmine	40 µg/kg (n=16)	20 µg/kg (n=14)	10 µg/kg (n=15)	Placebo (n=15)
Délai pour rapport de TdQ=90%	3,8 (2,3 – 7)	4,5 (2,5 – 8)	11,5*† (3,8 – 17,5)	19*† (10,5 – 36)
Délai pour rapport de TdQ=100%	5,5 (4 – 11)	7,8 (3,5 – 11)	17*† (7 – 55)	26*† (20 – 50)

* p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 40 µg/kg

† p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 20 µg/kg

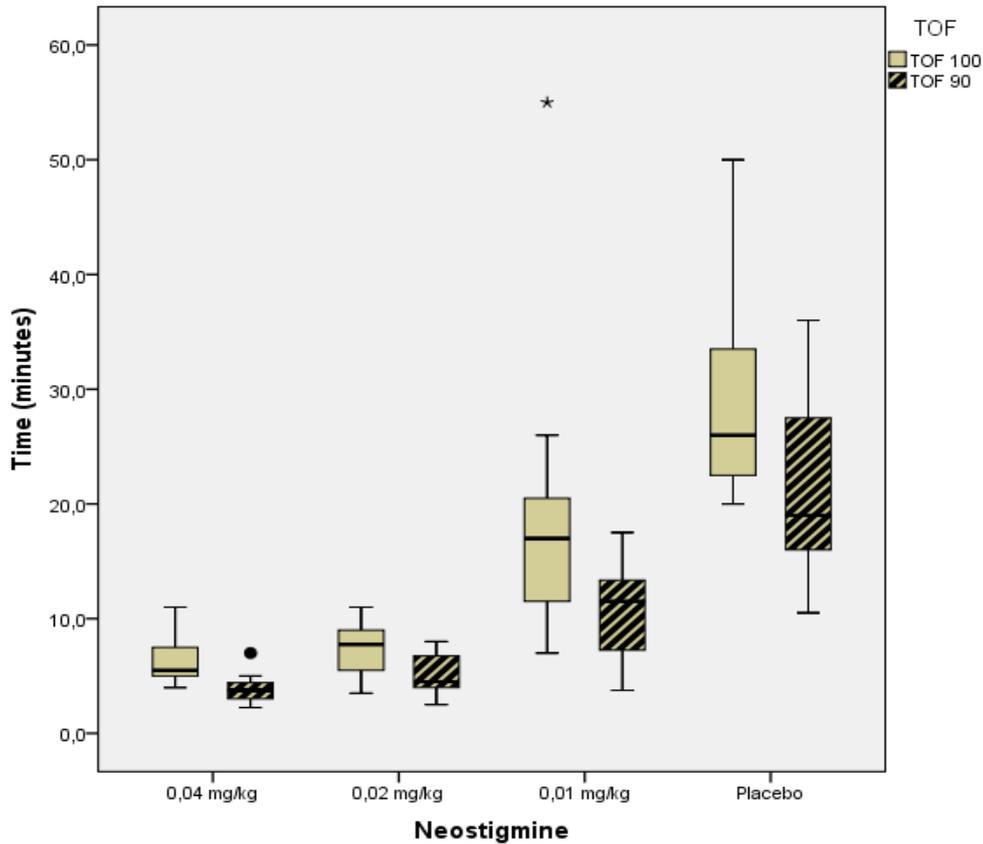
Tableau 8: Pourcentage de patients atteignant un rapport de TdQ à 90% et 100% en moins de 5 et 10 minutes :

Néostigmine	n	Rapport de TdQ à 90%		Rapport de TdQ à 100%	
		< 5 min	< 10 min	< 5 min	< 10 min
40 µg/kg	16	94%	100%	44%	94%
20 µg/kg	14	64%	100%	21%	86%
10 µg/kg	15	7%*†	47%*†	0%*†	27%*†
Placebo	15	0%*†	0%*†	0%*†	0%*†

* p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 40 µg/kg

† p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 20 µg/kg

Figure 2: Comparaison des temps de décurarisation pour les différentes doses de néostigmine et atropine



3.1-Critère principal : intervalle de temps entre l'injection de la néostigmine ou placebo (rapport de TdQ \geq 40%) et l'obtention d'un rapport de TdQ \geq 100% pour trois doses de néostigmine ou placebo.

Le temps nécessaire pour passer d'un rapport de TdQ de 40% à 100% était significativement plus court avec les différentes doses de néostigmine ($p = 0,002$) par rapport au placebo (tableau 7). En revanche, aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes 40 et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p = 0,969$).

Notons que le temps maximal pour atteindre un rapport de 100% dans les groupes 40 et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ était de 11 minutes pour un temps minimal respectivement de 4 et 3,5 minutes.

La variation se voyait principalement avec la dose 10 µg/kg de néostigmine et le placebo car les délais médians de décurarisation étaient très nettement allongés, respectivement de 17 et 26 minutes pour atteindre un rapport de 100%.

Dans le groupe 40 µg/kg, 94% des patients atteignaient un rapport de TdQ à 100% en moins de 10 minutes contre 86% dans le groupe 20 µg/kg; la différence n'était pas significative (tableau 8). Aucun patient dans les groupes placebo et 10 µg/kg ne récupérait un rapport de TdQ de 100% en moins de 5 minutes.

3.2-Critère secondaire : intervalle de temps entre l'injection de la néostigmine ou placebo (TdQ > 40%) et l'obtention d'un rapport TdQ à 90% pour trois doses de néostigmine, atropine ou placebo.

Le temps nécessaire pour passer d'un rapport TdQ de 40% à 90% était significativement plus court avec les différentes doses de néostigmine ($p = 0,0001$) par rapport au placebo (tableau 7). En revanche aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes 40 µg/kg et 20 µg/kg ($p = 0,901$).

Notons que le temps maximal pour atteindre un rapport TdQ de 90% dans les groupes 40 et 20 µg/kg était respectivement de 7 et 8 minutes.

Une différence était observée avec la dose de 10 µg/kg de néostigmine et le placebo ; les délais médians pour atteindre un rapport à 90% étaient allongés atteignant respectivement 11,5 minutes et 19 minutes.

Dans les groupes 40 µg/kg et 20 µg/kg, 100% des patients atteignaient un rapport de TdQ de 90% en moins de 10 minutes (tableau 8). Aucun patient dans le groupe placebo ne récupérait un rapport de TdQ à 90% en moins de 5 minutes contre seulement 7 % dans le groupe 10 µg/kg.

4-Analyse des effets secondaires et des répercussions hémodynamiques.

4.1-Analyse de la fréquence cardiaque :

En raison de l'association de la néostigmine à l'atropine, une augmentation significative de la fréquence cardiaque était observée dans les groupes 40 µg/kg de néostigmine + 20 µg/kg d'atropine et 20 µg/kg + 10 µg/kg d'atropine comparativement aux autres groupes. Le pourcentage moyen d'augmentation était respectivement de 64% et 50% de la fréquence cardiaque initiale. La différence entre ces deux groupes n'était pas significative (tableau 9). Après injection du mélange le retour à une augmentation de la fréquence cardiaque inférieure à 20% de la valeur initiale était observée dans les 8 minutes [3-8min], la valeur moyenne pour ces deux groupes étant de 5 minutes.

Tableau 9: Pourcentage moyen d'augmentation maximale de la fréquence cardiaque après injection de chaque dose de néostigmine / atropine.

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	64,4%	43,0
20 µg/kg	14	50,6%	28,4
10 µg/kg	15	20,4%*†	16
placebo	15	11,9%*†	10,6

* p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 40 µg/kg

† p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 20 µg/kg

Tableau 10: Pourcentage moyen de diminution maximale de la fréquence cardiaque après injection de chaque dose de néostigmine / atropine

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	4,1%	16,9
20 µg/kg	14	0,7%	10
10 µg/kg	15	-15,9%*†	10,2
placebo	15	-3,6%	5,6

* p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 40 µg/kg

† p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 20 µg/kg

Dans le groupe 10 µg/kg de néostigmine + 5 µg/kg d'atropine, une augmentation de la fréquence cardiaque de 20% était notée. Dans ce même groupe on objectivait une bradycardie évaluée en moyenne à -15% de la fréquence cardiaque initiale pouvant aller jusqu'à -32% dans les valeurs minimales. Cette bradycardie était très significativement moins importante dans les autres groupes (tableau 10). Aucune bradycardie sévère (< 40 battements/minutes) n'était relevée. Aucune ré-injection d'atropine n'était nécessaire.

Notons la prise de β bloquants chez 11 patients inclus (tableau 11), 6 patients dans le groupe 10 µg/kg de néostigmine, 1 patient dans le groupe 20 µg/kg, 3 patients dans le groupe 40 µg/kg et 1 patient dans le groupe placebo. La tachycardie était globalement moins marquée chez tous les patients sous β bloquant. En revanche il existait une bradycardie chez tous les patients du groupe 10 µg/kg de néostigmine prenant ce type traitement.

Tableau 11 : Variation du pouls chez les patients sous β bloquants:

Néostigmine	B-bloquant	Pouls à T0	Pouls min	Pouls max	Delta max	Delta min
10 µg/kg	Acebutolol	58	52	62	7%	-10%
40 µg/kg	Atenolol	46	54	70	52%	17%
10 µg/kg	Atenolol	46	42	69	50%	-9%
10 µg/kg	Atenolol	48	39	47	-2%	-19%
40 µg/kg	Acebutolol	69	51	69	0%	-26%
10 µg/kg	Propranolol	70	53	82	17%	-24%
10 µg/kg	Atenolol	59	58	77	31%	-2%
20 µg/kg	Nebivolol	60	54	68	13%	-10%
Placebo	Bisoprolol	54	46	57	6%	-15%
10 µg/kg	Bisoprolol	55	44	59	7%	-20%
40 µg/kg	Metoprolol	60	60	80	33%	0%

4.2-Analyse de la tension artérielle :

Il existait une augmentation moyenne des pressions artérielles systolique et diastolique dans les 4 groupes après injection du mélange néostigmine/atropine, plus importante dans les groupes 40, 20 et 10 µg/kg de néostigmine (tableau 12 et 12bis). Aucune différence significative n'était notée entre les groupes.

Tableau 12 : Pourcentage moyen d'augmentation maximale de la pression artérielle systolique après injection de chaque dose de néostigmine/atropine.

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	18,7%	14,8
20 µg/kg	14	16,6%	8,6
10 µg/kg	15	9,4%	7,8
placebo	15	3,3% *†	5,6

* p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 40 µg/kg

† p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 20 µg/kg

Tableau 12 bis : Pourcentage moyen d'augmentation maximale de la pression artérielle diastolique après injection de chaque dose de néostigmine/atropine.

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	29,1%	25,8
20 µg/kg	14	25,7%	20
10 µg/kg	15	14,5%*	10,2
placebo	15	5,9%*†	7,1

* p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 40 µg/kg

† p < 0,05 : différence significative par rapport à la dose 20 µg/kg

4.3-Analyse du BIS :

Le BIS augmentait dans les dix premières minutes après injection du mélange mais sans différence significative entre les quatre groupes (tableau 13).

Tableau 13 : Variation positive maximale du BIS en valeur absolue dans les dix premières minutes après injection du mélange néostigmine/atropine.

Néostigmine	n	Moyenne	Ecart-type
40 µg/kg	16	7,3	6,5
20 µg/kg	14	7,5	7,8
10 µg/kg	15	9,6	5,4
placebo	15	7,2	6,9

4.4-Autres effets secondaires :

Aucun effet secondaire pulmonaire n'était relevé.

DISCUSSION

Pour antagoniser un bloc neuromusculaire correspondant à 1, 2 ou 3 réponses visuelles au TdQ, 40 à 70 µg/kg de néostigmine sont requis. En ce qui concerne les faibles niveaux de bloc neuromusculaire (soit 4 réponses visuelles identiques au TdQ), aucune recommandation n'existe actuellement quant à une diminution de dose ce pourquoi nous avons réalisé ce travail.

Aussi, notre étude permet de démontrer que lors d'une anesthésie entretenue par du sévoflurane, 20 µg/kg de néostigmine sont aussi efficaces que 40 µg/kg pour antagoniser de faibles niveaux de curarisation résiduelle sous cisatracurium et halogénés. En effet, avec 20 µg/kg de néostigmine, tous les patients passent d'un TdQ 40% à 100% en moins de 11 minutes. Les quatre groupes sont comparables sur le plan démographique et clinique. Il n'y a pas de biais de sélection compte tenu d'une randomisation en double aveugle.

Nous avons choisi le seuil de rapport TdQ = 40% pour antagoniser nos patients. A partir de ce seuil, il n'est en effet plus possible de détecter une faiblesse à l'évaluation tactile ou visuelle du TdQ [6, 8, 19] (annexe 6). Nous avons sélectionné le seuil de rapport TdQ = 100% comme critère de décurarisation complète car l'accéléromyographie surestime le rapport de TdQ par rapport à la mécanomyographie [5, 6], technique de référence. En effet ces études de Capron et al, prouvent qu'aucune faiblesse n'est détectable au TdQ à la mécanomyographie lorsque le rapport est en moyenne de $31\% \pm 15\%$ [6]. De même, un rapport de $89\% \pm 6\%$ à la mécanomyographie correspond à un ratio de 100% à l'accéléromyographie (calibrée initialement) [6].

Nos résultats confirment ceux précédemment décrits par l'équipe de Fuchs-Buder dans une étude récente [27] qui se déroule sous atracurium et anesthésie entretenue par du propofol, hypnotique connu pour ne pas interférer avec le bloc neuromusculaire. Nous pouvions donc nous attendre dans notre étude menée sous sévoflurane à une augmentation des délais de décurarisation par rapport à ceux obtenus dans l'étude de Fuchs-Buder et al. Leurs résultats sont en fait comparables aux nôtres puisque les temps nécessaires à la réversibilité complète du bloc neuromusculaire avec 40 et 20 µg/kg de néostigmine sont identiques

(annexe 7). Dans l'étude de Fuchs-Buder et al., 100% des patients passent d'un TdQ 40 à 100% en moins de 13 minutes avec 20 µg/kg de néostigmine et en moins de 11 minutes avec 30 µg/kg de néostigmine. Après injection de 20 µg/kg de néostigmine pour une valeur de TdQ à 40%, 66,7% des patients atteignent un TdQ à 100% en moins de 10 minutes contre 99,3% lorsque la néostigmine est injectée pour une valeur de TdQ à 60%. Notons que lorsque la néostigmine est administrée pour une valeur de TdQ à 60%, l'augmentation des doses de 10 µg/kg à 30 µg/kg n'accélère pas la vitesse de récupération du bloc neuromusculaire. La différence dans notre étude est visible avec la dose de 10 µg/kg de néostigmine et le placebo, doses pour lesquelles la durée de décurarisation est allongée comparativement à l'étude de Fuchs-Buder et al. [27]. Ceci peut s'expliquer par la potentialisation du bloc neuromusculaire sous sévoflurane [2].

Il est impossible en pratique clinique de prédire la durée d'action d'un curare en raison des variabilités interindividuelles pharmacodynamiques et de ses nombreuses interactions pharmacologiques notamment avec les halogénés, ce pourquoi le monitoring de la curarisation est indispensable. Il est de plus démontré que la durée d'action du rocuronium est significativement plus longue lors d'une anesthésie entretenue par du sévoflurane que lors d'une anesthésie sous isoflurane ou encore propofol [2]. 103 minutes sont nécessaires en moyenne pour récupérer un rapport de TdQ de 80% après injection de rocuronium sous sévoflurane contre 69 minutes en moyenne sous isoflurane et 62 minutes sous propofol [2].

De même il existe une grande variabilité de réponse à la néostigmine notamment en fonction de la profondeur du bloc neuromusculaire au moment de l'injection. Kirkegaard H et al. constatent que 10 minutes après l'injection de 70 µg/kg de néostigmine un TdQ \geq 70% n'est atteint que chez 75% des patients si la néostigmine est injectée à la deuxième réponse tactile au TdQ [23]. Une décurarisation rapide dans les 10 minutes est en revanche possible pour obtenir un TdQ \geq 70% chez plus de 87% des patients à condition qu'ils aient 3 ou 4 réponses tactiles au moment de l'injection de la néostigmine. Néanmoins, 20 minutes après l'antagonisation, 27% des patients recevant la néostigmine à la quatrième réponse tactile au TdQ possèdent toujours un TdQ $<$ 90%. Quelque soit le nombre de réponses tactiles au TdQ, tous les patients n'ont pas récupéré un TdQ \geq 90% dans les 30 minutes. D'autres travaux démontrent aussi que les halogénés (le sévoflurane, plus que l'isoflurane) altèrent l'antagonisation par la néostigmine [28]. Lorsque l'administration d'halogénés est maintenue, les doses de néostigmine requises pour obtenir un ratio de TdQ = 50% (ED50%) sont

significativement plus importantes que lorsque les halogénés sont stoppés. Kim KS et al. objectivent lors d'un bloc induit par du rocuronium, qu'une décurarisation par 70 µg/kg de néostigmine injectée à la deuxième réponse au TdQ peut durer jusqu'à 57,4 minutes lors d'une anesthésie entretenue par du sévoflurane contre 9,8 minutes lors d'une anesthésie entretenue par du propofol. Ces derniers conseillent donc d'attendre 2 réponses au TdQ lors d'une anesthésie au propofol contre 4 réponses sous sévoflurane avant d'injecter la néostigmine afin d'obtenir une décurarisation respectivement dans les 10 et 15 minutes [22]. Même si en pratique l'administration des halogénés est interrompue au moment de la décurarisation, la répercussion sur l'antagonisation n'est pas négligeable. L'interaction des anesthésiques volatiles avec les anticholinestérases affecterait les récepteurs à l'acétylcholine en réduisant la durée moyenne d'ouverture des canaux ioniques [28].

Cette grande variabilité de la réponse aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est encore plus marquée en l'absence de monitoring par accéléromyographe. Kim KS et al. en 2002 observent une curarisation résiduelle ($TdQ \leq 70\%$) après administration de vécuronium ou rocuronium malgré l'antagonisation par de la pyridostigmine chez 125 patients sur 602 inclus, n'ayant pas bénéficié d'un monitoring de la curarisation en péri-opératoire [29]. Les 125 patients avaient toujours un $TdQ \leq 70\%$ en SSPI malgré l'antagonisation par 10 ou 20 mg de pyridostigmine (aucune différence entre ces deux doses). En plus de l'absence de monitoring de la curarisation péri-opératoire, les facteurs associés à ce bloc résiduel sont dans cette étude : l'utilisation de la pyridostigmine, moins puissante que la néostigmine, l'utilisation de fortes doses cumulatives de vécuronium, un refroidissement périphérique et un temps court entre la dernière injection de curare et le monitoring par le TdQ.

Suite à ces constatations, notre intérêt se porte sur l'incidence de la curarisation résiduelle et ses complications. En effet le temps n'est plus un critère suffisant pour garantir une décurarisation parfaite de nos patients puisque 2 heures et même 4 heures après une simple dose de curares de durée d'action intermédiaire il persiste de faibles niveaux de bloc neuromusculaires [4, 30]. Ces derniers pourraient être définis par un rapport de TdQ compris entre 40 et 90% valeurs pour lesquelles une surveillance par mesure quantitative est indispensable en raison de leur incidence et des complications qu'ils induisent.

Déjà en 1979, l'équipe de Viby-Mogensen J et al. s'intéresse à la curarisation résiduelle. Ils remarquent que 42% des patients inclus et recevant un curare de longue durée d'action

comme le pancuronium, présentent en salle de réveil un TdQ < 70% bien qu'ils aient reçu de la néostigmine 2,5 mg en fin d'intervention [31].

Quant à l'incidence des complications, un rapport de l'association des anesthésistes de Grande Bretagne et d'Irlande de 1981, identifie 32 décès comme intégralement liés à l'anesthésie, 11 par détresse respiratoire postopératoire dont 50% probablement due à une curarisation résiduelle [32].

Cette étude clinique randomisée de Berg et al. [33], ayant souvent servi d'argument pour les réfractaires à l'utilisation systématique du monitoring quantitatif péri-opératoire, inclue 691 patients et compare l'incidence des complications pulmonaires postopératoires secondaires à un bloc neuromusculaire résiduel avec du pancuronium, de l'atracurium, ou du vécuronium. Le rapport de TdQ est enregistré en mécanomyographie immédiatement après extubation, le seuil choisit est de 70%. Une curarisation résiduelle est plus souvent observée dans le groupe du pancuronium (26%) comparé au groupe du vécuronium (6%) et de l'atracurium (5%). Dans le groupe du pancuronium ils observent une atteinte respiratoire en SSPI chez 17% des patients lorsque le TdQ est < 70% contre 5% chez les patients avec un TdQ > 70%. Ces résultats ne sont cependant pas retrouvés chez les patients recevant des curares de durée d'action intermédiaire.

En effet, l'administration d'un curare non dépolarisant de longue durée d'action est associée dans la méta-analyse de Naguib et al. à une multiplication par trois du risque de TdQ < 70% en SSPI [34]. Bien que les premières données sur l'utilisation des curares non-dépolarisants de durée d'action intermédiaire concluent en une incidence moindre de la curarisation résiduelle avec ces molécules [35], elle reste néanmoins présente et problématique pour la sécurité des patients.

Dans l'étude de Debaene et al., 526 patients subissant une chirurgie gynécologique ou plastique sont étudiés [4]. Après une injection unique de curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire (soit 2[DA95] de vécuronium, rocuronium ou atracurium), sans décurarisation, un rapport de TdQ < 70% et < 90% est noté en période postopératoire respectivement chez 16% et 45% des patients. Deux heures après cette injection unique, 37% des 239 patients étudiés à distance présentent un TdQ < 90% en l'absence d'antagonisation ; 10% ont encore un TdQ < 70%.

De même Baillard et al. examinent en 2000 le taux de curarisation résiduelle chez 568 patients chirurgicaux recevant du vécuronium sans antagonisation [36]. Ils observent que 42% des patients sans antécédents ont un TdQ en salle de réveil inférieur à 70% à l'accéléromyographie ; 33% des patients arrivent extubés en salle de réveil avec un rapport <

70%. De plus, en l'absence de monitoring et d'accès à la décurarisation ils démontrent que près d'un patient sur deux présente des signes de curarisation résiduelle en salle de réveil.

Ces résultats comparés à ceux de l'étude de Bevan et al. mettent en exergue toute l'importance de l'antagonisation dans la réduction de l'incidence de la curarisation résiduelle [35]. En effet, l'incidence de ce bloc résiduel ($TdQ < 70\%$) n'est que de 7% dans l'étude de Bevan [35] puisque 58% des 103 patients anesthésiés et curarisés avec de l'atracurium ou du vecuronium ont bénéficié d'une décurarisation.

Toujours dans le but d'objectiver l'incidence de la curarisation résiduelle, le raisonnement inverse est réalisé par l'équipe de Murphy en 2008 [37]. Ils cherchent à quantifier la sévérité du bloc neuromusculaire résiduel chez des patients présentant des signes de détresse respiratoire en SSPI imputables à la curarisation. Sur 7459 anesthésies générales, 61 patients développent un problème respiratoire (soit une incidence de 0,8%); 42 patients sont inclus dont 22 pour hypoxémie en SSPI et 15 pour obstruction des voies aériennes supérieures. Chez ces 42 patients le TdQ moyen en SSPI est de $62 \pm 20\%$; 73,8% ont un $TdQ < 70\%$ alors que dans le groupe contrôle tous les patients ont un $TdQ > 70\%$.

Murphy et al. réalisent aussi en 2010 une revue de toutes les études publiées depuis 2000 démontrant que de nombreux patients continuent à être transférés en SSPI avec un rapport de $TdQ < 90\%$ (annexe 8) [38]. Notons que l'incidence de la curarisation résiduelle varie beaucoup en fonction des études mais de nombreux paramètres en lien avec la stratégie anesthésique péri-opératoire interfèrent sur ce calcul (type de neurostimulation, définition du seuil de TdQ , type de curare, schéma anesthésique, schéma d'antagonisation, chronologie des événements, facteurs liés aux patients ou encore interactions avec d'autres produits).

Enfin, Naguib et al. dans leur méta-analyse regroupant 24 études entre 1979 et 2005 et analysant 3375 patients corroborent ce constat de persistance d'une haute incidence de la curarisation résiduelle postopératoire avec des complications associées ne semblant pas décroître avec le temps [34]. Notons que l'antagonisation n'est utilisée que chez 62,1% des patients, le monitoring de la curarisation dans 24,4% des cas. Lorsque les curares de durée d'action intermédiaire sont employés, l'incidence d'un $TdQ < 70\%$ en SSPI est de 12% contre 41% pour un $TdQ < 90\%$ [34]. De surcroît, les posologies de curare de durée d'action intermédiaire utilisées en routine sont en pratique deux à quatre fois la [DA95] afin de raccourcir leur délai action, aggravant ainsi ce phénomène.

La curarisation résiduelle n'est pas sans conséquence puisqu'elle induit des complications postopératoires bien qu'il soit complexe de les distinguer des effets secondaires liés aux opioïdes, aux agents volatiles, aux benzodiazépines ou aux autres drogues anesthésiques [18].

Des recherches récentes démontrent que la fonction et la protection des voies aériennes supérieures sont très sensibles aux faibles degrés de curarisation résiduelle. Ces derniers induisent en effet des dysfonctions pharyngées avec augmentation du risque d'inhalation.

Afin d'apprécier la fonction pharyngée au cours d'une paralysie partielle induite par du vécuronium, l'équipe suédoise d'Eriksson matérialise la déglutition par un bolus de produit de contraste puis mesure cette fonction par vidéoradiographie et manométrie pharyngienne informatisée pour des rapports de TdQ de 60, 70, 80, et $> 90\%$ à la mécanomyographie [14]. Cette investigation révèle que le sphincter supérieur de l'œsophage ne retrouve toutes ces capacités que pour des valeurs de TdQ $\geq 90\%$ chez tous les patients. Pour des valeurs de TdQ $\leq 90\%$ la déglutition reste perturbée avec des risques d'inhalation chez près de 50% des sujets étudiés. La coordination des muscles pharyngés est altérée avec une diminution du temps de transit du bolus de produit de contraste pour des rapports de TdQ $< 60\%$ (annexe 9).

Ces constatations sont renforcées par l'étude de Sundman et al. réalisée avec de l'atracrurium [15]. Vingt patients éveillés ingèrent un bolus de produit de contraste pour des rapports de TdQ de 60, 70, 80 et $> 90\%$. Lorsque le rapport de TdQ est de 80% l'incidence de la dysfonction pharyngée est de 28% et la majorité des troubles de la déglutition (80%) aboutissent en une inhalation du liquide dans les voies laryngées. Un retard d'initiation du réflexe de déglutition, une altération de la coordination des muscles pharyngés, ainsi qu'une réduction de la force de contraction des muscles constricteurs du pharynx sont observés pour des valeurs de TdQ $< 80\%$.

L'activité des muscles suprahyoïdiens participant à la perméabilité des voies aériennes supérieures est également perturbée pour de très faibles niveaux de curarisation, (TdQ entre 40 et 90%). Ces derniers induisent une diminution du débit inspiratoire maximum [16] et du volume en fin d'inspiration des voies aériennes supérieures par un mécanisme d'apnée obstructive inspiratoire [16, 17, 39].

Dans l'étude d'Eikermann et al. en 2003, la perméabilité des voies aériennes est mesurée par spirométrie lors d'une titration de rocuronium pour obtenir des rapports de TdQ entre 50 et 100% à l'accéléromyographie [16]. Pour un rapport de TdQ moyen de $83 \pm 6\%$, la capacité vitale forcée retourne à un niveau acceptable chez 10 des 12 volontaires. Cependant le volume inspiratoire forcé en 1 seconde est altéré chez la moitié des patients et des signes

d'obstruction des voies aériennes supérieures sont observés chez un tiers des volontaires. Le retour à la normale ne se fait qu'au dessus d'un rapport de TdQ à 80%. Notons que pour des rapports compris entre 50 et 80% aucune faiblesse musculaire visuelle au TdQ, ni aucune faiblesse au « *head lift test* » ne sont relevées chez plus de 90% des patients.

Les mécanismes d'obstruction des voies aériennes supérieures sont par la suite étudiés par la même équipe en utilisant l'imagerie par résonance magnétique et la mesure de la force de contraction du muscle génioglosse par EMG [17]. Lors d'une curarisation résiduelle de faible intensité (TdQ entre 50 et 80%), le volume des voies aériennes supérieures en fin d'inspiration diminue à un minimum de $78 \pm 11\%$ du niveau de référence pour un TdQ à 50%, et demeure sensiblement abaissé ($88 \pm 9\%$ du niveau de base) même après récupération d'un rapport de TdQ à 80%. Ce volume ne récupère sa valeur de référence que pour un ratio de TdQ égal à 100%. En fin d'expiration le volume des voies aériennes supérieures est en revanche inchangé lors de ces mêmes niveaux de curarisation résiduelle. Plus précisément, le bloc neuromusculaire de faible intensité (TdQ entre 50 et 80%) est associé à une diminution du volume inspiratoire rétropalatal et rétroglottal des voies aériennes supérieures respectivement de $66 \pm 22\%$ et $82 \pm 12\%$ du niveau de base pour un TdQ à 50%, significativement plus intense dans le domaine rétropalatal. Ces volumes reviennent à leur niveau moyen de base après récupération d'un rapport de TdQ égale à 100% (annexe 10). Ce collapsus peut être expliqué par une atteinte de l'équilibre entre la force de dilatation des voies aériennes supérieures et la pression intraluminaire négative générée durant l'inspiration par les muscles de la « pompe » respiratoire [17].

Ils observent aussi une diminution de l'activité du muscle génioglosse au cours de la protrusion linguale volontaire maximale de $39 \pm 19\%$ (TdQ à 50%) et $73 \pm 29\%$ (TdQ à 80%) du niveau de base. Notons que son activité reste perturbée chez 2 des 12 volontaires pour une valeur de TdQ à 100%. Aucun effet n'est relevé sur les volumes pulmonaires et la fréquence respiratoire [17]. La saturation artérielle en oxygène se maintient chez tous les patients étudiés lorsque le TdQ est supérieur ou égal à 80%.

Ces constatations renforcent l'idée qu'il puisse exister une atteinte respiratoire difficile à détecter cliniquement puisqu'elle peut être présente malgré l'absence visuelle de faiblesse musculaire; les muscles des voies aériennes supérieures étant plus sensibles aux curares que les muscles permettant la « pompe » respiratoire.

L'effet des autres agents anesthésiques sur les voies aériennes supérieures n'est en outre pas mesuré en routine [18]. En effet, Eikermann et al. démontrent qu'il persiste en SSPI immédiatement après extubation une obstruction des voies aériennes supérieures chez 70 des

130 patients inclus après chirurgie abdominale majeure. Cette obstruction mesurée par spirométrie est définie par un rapport [flow expiratoire maxi/flow inspiratoire maxi >1]. 68 des 70 patients ont pourtant récupéré un rapport de TdQ à 90% et ne présentent aucune faiblesse à la mesure spirométrique de la capacité vitale forcée. De même 66 d'entre eux n'éprouvent aucune difficulté à déglutir. Aussi d'autres agents anesthésiques dont les effets ne sont pas mesurés en routine et particulièrement le midazolam en prémédication altèrent la perméabilité des voies aériennes supérieures dans cette étude [18].

Contrairement au volume courant et à la fréquence respiratoire, la réponse ventilatoire à l'hypoxie, plus qu'à l'hypercapnie, peut être déprimée. En 1992, l'équipe d'Erikson étudie la réponse ventilatoire à l'hypoxie chez 11 patients non anesthésiés [40, 41]. Cette réponse est altérée au cours d'une titration de vécuronium pour des valeurs de TdQ de 70% à la mécanomyographie. Ceci s'explique par l'action des curares directement au niveau des récepteurs cholinergiques nicotiques du glomus carotidien pour des rapports de TdQ de 70%.

Le bloc neuromusculaire résiduel peut aussi produire des symptômes désagréables en lien avec une faiblesse musculaire. L'expérience de la paralysie résiduelle est recueillie chez 10 patients volontaires ASA I [3]. Une titration de mivacurium est administrée pour maintenir un ratio de TdQ entre 65 et 75%. Un rapport de TdQ compris entre 70 et 75% s'associe à une diplopie, à des troubles de la vue, à une décroissance de la force de préhension, à des difficultés pour parler, pour boire, pour s'asseoir sans aide, pour maintenir l'apposition des incisives et à une faiblesse généralisée principalement du visage. La fonction des muscles masséters impliqués dans le « *tongue depressor test* » ne retourne à la normale que pour des rapports de TdQ compris entre 80 et 90%. Pour des rapports de TdQ entre 85 et 100% la fatigue généralisée et les problèmes de vue persistent. Chez 7 des 10 hommes inclus, la diplopie persiste 45 à 90 minutes après récupération d'un TdQ à 100% (annexe 11). Kopman et al. recommandent alors qu'un rapport de TdQ > 90% et idéalement à 100% soit atteint afin d'avoir la certitude d'une récupération intégrale de la force musculaire, d'où l'importance du monitoring de la curarisation et de la décurarisation [3].

Si approximativement 40% des patients de SSPI ont un TdQ < 90%, seulement une minorité (<1%-3%) développe actuellement une complication en lien direct avec la curarisation résiduelle [34]. Plus de 80% des praticiens interrogés dans la méta-analyse de Naguib [34] déclarent n'avoir jamais vu cliniquement de paralysie résiduelle dans leur

pratique et environ 70% estiment que l'incidence de la paralysie résiduelle est inférieure à 1%. Ceci, ajouté à la difficulté de distinguer les effets liés aux autres agents anesthésiques, explique pourquoi aussi peu de praticiens perçoivent la curarisation résiduelle comme une question de sécurité pour leurs patients.

Une enquête menée par Naguib et al. révèle que de nombreux anesthésistes aux États-Unis et en Europe ne suivent pas la recommandation stipulant l'utilisation systématique du monitoring quantitatif de la curarisation en péri-opératoire [25]. Le monitoring quantitatif est disponible pour seulement 22,7% des praticiens américains et même si 70,2% des praticiens européens ont accès à ce dispositif, ils ne sont pas présent dans toutes les salles opératoires. Dans le cas où des neurostimulateurs sont prévus, ces derniers ne sont utilisés que par la moitié des européens et par moins de 20% des américains. Néanmoins, les bonnes pratiques fondées sur des preuves exigent que l'anesthésiste, de préférence en période péri-opératoire, et surtout avant d'envoyer son patient en salle de réveil, s'assure que le ratio de TdQ soit d'au moins 90% en utilisant un monitoring quantitatif de la curarisation.

D'importantes limites à l'utilisation des appareils de monitoring disponibles dans le commerce entravent leur utilisation quotidienne: trop volumineux, délai de réponse trop long, trop sensibles aux mouvements extérieurs, résultats difficiles à interpréter, nécessité d'une formation, trop grande fragilité [10]. Le monitoring pourrait alors faire partie intégrante des machines anesthésiques afin de faciliter son utilisation [25].

En plus du monitoring quantitatif, la décurarisation systématique n'est pas toujours réalisée en routine principalement en raison de la crainte des effets secondaires de l'association néostigmine et atropine. En effet, seulement 18% des anesthésistes européens contre 34,2% des américains antagonisent le bloc neuromusculaire en routine [25].

Une étude de cas menée aux Pays Bas collecte entre 1995 et 1997 les données sur tous les patients décédés ou dans le coma en postopératoire afin de déterminer l'impact de la stratégie anesthésique sur cette évolution. Le facteur de risque pharmacologique le plus significativement lié aux décès et/ou coma est la gestion de l'antagonisation du bloc neuromusculaire. Cette attitude est associée à une diminution significative de la morbidité et de la mortalité postopératoire (odds ratio 0,10; intervalle de confiance à 95%, 0,03-0,31) [26].

C'est pourquoi, afin de fixer et de rappeler les recommandations, Brull et Murphy proposent dans leur revue de la littérature un récapitulatif des grands principes de la gestion du bloc neuromusculaire dans le but de garantir une plus grande sécurité aux patients [11] (annexe 12).

Pourquoi vouloir alors diminuer les doses de néostigmine pour antagoniser les faibles niveaux de curarisation résiduelle?

Premièrement, la posologie de néostigmine recommandée actuellement semble ne pas être adaptée dans ces situations de bloc neuromusculaire de faible intensité. L'administration de néostigmine à haute dose après récupération complète du bloc neuromusculaire induirait de nouveau un blocage neuromusculaire avec faiblesse de certains muscles, notamment de la filière oropharyngée [30, 42, 43, 44].

En 1980, Paynes et al. objectivent une dépression de la contraction initiale au post tetanic count suivi d'un affaiblissement de la réponse à une stimulation téτανique pendant environ 20 minutes après administration de deux doses successives de 2,5 mg de néostigmine chez des patients n'ayant pas été curarisés [44].

Cette démonstration est renforcée par le travail de Golghill et al. en 1989 [43]. Après récupération d'un bloc neuromusculaire induit par l'atracurium, deux doses de 2,5 mg de néostigmine sont administrées à 5 minutes d'intervalle (pour des rapports de TdQ à 50 et 90%). La récupération neuromusculaire est évaluée avec le TdQ et les stimuli téτανiques. La première dose de néostigmine permet la récupération du blocage neuromusculaire. La deuxième dose provoque une faiblesse à la stimulation téτανique. Le TdQ mesuré mécaniquement est affecté à un faible degré, l'électromyographie n'enregistre aucun changement significatif. La néostigmine peut donc nuire à la fonction neuromusculaire après guérison spontanée d'un bloc non dépolarisant. Cette faiblesse est estimée de courte durée par Golghill et peu probable avec une seule dose modeste de néostigmine [43].

Cette notion est corroborée par d'autres travaux. Le rapport de TdQ peut diminuer significativement lorsque 40 µg/kg de néostigmine sont administré à l'homme après la récupération du bloc neuromusculaire [30]. L'équipe de Caldwell démontre en effet que 40 µg/kg de néostigmine injectée 2, 3 ou 4 heures après une simple dose de 0,1 mg/kg de vecuronium peut entraîner une décroissance du rapport de TdQ sachant que tous les patients présentent un rapport de TdQ \geq 90% à la mécanomyographie avant l'administration de néostigmine [30]. Dans cette même étude, où l'anesthésie est maintenue par de l'isoflurane, aucune décroissance de TdQ n'est observée avec 20 µg/kg de néostigmine injectée 2 ou 4 heures après l'administration du vecuronium. Les rapports moyens de TdQ à la mécanomyographie au moment de l'injection de la néostigmine sont respectivement de 88 et 92%.

Enfin, une étude menée en 2007 par l'équipe d'Eikermann sur des rats parfaitement décurarisés ou n'ayant pas reçu de curares objective à l'électromyographie une altération dose dépendante de l'activité musculaire du génioglosse et du diaphragme après administration de néostigmine à forte dose [42]. Les effets sont significativement plus importants sur les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures (génioglosse) par rapport aux muscles de la « pompe » respiratoire (le diaphragme). Alors que l'on observe ces atteintes, ni le rapport de TdQ, ni la force de contraction du quadriceps du rat ne sont altérés. De même la ventilation minute diminue proportionnellement aux doses de néostigmine injectées dans le groupe des rats ayant reçu du vécuronium. Il existerait néanmoins un effet « espèce dépendant » des curares, les rats étant considérés comme plus résistants à la dépolarisation par les curares que les humains. Aussi cette étude n'est pas extrapolable à l'homme.

Dans ces situations, la néostigmine entraînerait un défaut de transmission neuromusculaire par différents mécanismes moléculaires dont une augmentation de la désensibilisation des récepteurs à l'acétylcholine [45], et un blocage des canaux ouverts [45, 46]. Ces deux processus sont à l'origine de la moindre efficacité de l'édrophonium à antagoniser un bloc neuromusculaire profond aux doses usuelles. Enfin, l'autre mécanisme évoqué est un bloc de dépolarisation de la transmission neuromusculaire [44]. Il s'agit de l'effet « curare like » de la néostigmine.

Face à ces données sur l'effet « curare like » de la néostigmine, il nous a semblé légitime de proposer une diminution de la posologie de la néostigmine lorsqu'elle est injectée dès l'obtention de 4 réponses tactiles identiques au TdQ. Aussi, en présence d'une récupération bien avancée de la fonction neuromusculaire (rapport de TdQ > 40% soit 4 réponses visuelles identiques à l'adducteur du pouce [6]) une dose moindre de néostigmine associée à moins d'atropine est suffisante pour permettre une décurarisation dans un délai court avec des effets secondaires moindres. Nous pouvons donc en toute sécurité administrer 20 µg/kg de néostigmine pour antagoniser un bloc neuromusculaire 4 heures après une simple dose de curare de durée d'action intermédiaire [30]. L'utilisation de la mesure quantitative du rapport TdQ déjà fortement recommandée [5] devient alors indispensable dans ces situations de faibles niveaux de curarisation.

Deuxièmement, les effets secondaires de la néostigmine et de l'atropine sont dose dépendant et probablement plus importants dans ces situations de curarisation résiduelle.

En effet, en raison de l'association de la néostigmine à l'atropine, une augmentation significative mais de courte durée de la fréquence cardiaque est observée dans notre étude

principalement dans les groupes 40 µg/kg de néostigmine + 20 µg/kg d'atropine et 20 µg/kg + 10 µg/kg d'atropine par rapport aux groupes 10 µg/kg de néostigmine + 5µg/kg d'atropine et placebo. La différence d'augmentation de la fréquence cardiaque n'est en revanche pas significative entre les deux premiers groupes. Cette tachycardie est sans répercussion sur la morbidité postopératoire. Aucune bradycardie sévère (< 40 battements/min) ou tachycardie sévère (>80/min) ni aucun autre effet secondaire notable ne sont notés chez nos patients. Dans les groupes 40 µg/kg de néostigmine + 20 µg/kg d'atropine et 20 µg/kg de néostigmine + 10 µg/kg d'atropine la fréquence cardiaque augmente respectivement de 64% et 50% après injection du mélange. La différence entre ces deux groupes n'étant pas significative nous pouvons quand même supposer qu'une réduction des doses d'atropine respectivement à 15 µg/kg et 7,5 µg/kg permettrait une moindre augmentation de la fréquence cardiaque. Néanmoins, ces tachycardies sont de courte durée puisque le retour à une augmentation de la fréquence cardiaque inférieure à 20% de la valeur initiale est observé dans les 8 minutes après injection du mélange néostigmine + atropine pour tous les patients. Dans le groupe néostigmine 10 µg/kg + atropine 5 µg/kg, de faibles tachycardies et bradycardies sont relevées, la fréquence cardiaque augmentant ou diminuant toujours au dessous des 20% de la valeur initiale.

Cette tachycardie fréquemment observée après administration de néostigmine et atropine peut directement être associée à la dose d'atropine comme le suggèrent Tribuddharat et al. [47]. Ces derniers comparent l'administration de 0,9 mg d'atropine versus 1,2 mg associé à 2,5 mg de néostigmine afin d'antagoniser le bloc neuromusculaire induit par un curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire. Après analyse de la fréquence cardiaque, il s'avère que la fréquence cardiaque augmente moins dans le groupe recevant 0,9 mg d'atropine.

De nombreux praticiens sont aussi réfractaires à l'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase en raison de leurs effets bradycardisant et respiratoire. La néostigmine est connue pour son effet bradycardisant en raison de l'inhibition de l'hydrolyse de l'ACh et de ses conséquences parasympathiques au niveau du cœur. Très peu de bradycardie et d'asystolie sont rapportées dans la littérature et ces effets secondaires surviennent principalement chez des patients transplantés cardiaque [48-52].

Une étude de cas décrite par Bjerke et al. [48] rapporte une asystolie après administration de 4 mg de néostigmine et de 0,8 mg de glycopyrrolate chez un homme de 67 ans receveur d'une greffe cardiaque onze ans plus tôt. Toute autre étiologie d'asystolie dans ce contexte sera recherchée et éliminée. Il ne présente aucune anomalie de la fréquence et du

rythme cardiaque que ce soit avant ou après l'incident. Aussi la dénervation cardiaque secondaire à la transplantation ne préviendrait pas de façon permanente des réactions significatives aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Il semble donc évident que la néostigmine n'a pas d'effet chez les patients transplantés cardiaque puisqu'il n'y a pas ou peu de libération d'ACh par les neurones parasympathiques en raison de l'absence de réinnervation cardiaque post transplantation. Toutefois les bradycardies induites par la néostigmine ne sont pas seulement le résultat d'une action anticholinestérasique mais aussi d'une activation des récepteurs cholinergiques sur les voies parasympathiques cardiaques. Les patients transplantés cardiaque peuvent donc présenter une diminution de la fréquence cardiaque au moyen de ce même mécanisme [49]. De plus, cette bradycardie serait d'autant plus marquée que la transplantation est de longue date [50].

En effet, la littérature rapporte qu'un patient transplanté cardiaque depuis quatre-vingt-six mois souffre d'une baisse de la fréquence cardiaque de 10% neutralisée par 1,2 mg d'atropine après injection de 5 µg/kg de néostigmine intraveineux [50]. Vingt-quatre mois après le début de l'étude, le patient souffre d'angor, ce qui suggère une réinnervation cardiaque afférente. Trois mois après la seconde transplantation, 30 µg/kg de néostigmine soit six fois la dose initiale, ne produisent qu'une baisse de 3,5% de la fréquence cardiaque laquelle est neutralisée par 1,2 mg d'atropine. Ceci confirme l'effet bradycardisant de la néostigmine après transplantation cardiaque et suggère que cette réponse puisse être plus importante chez le patient dont la transplantation est de plus longue date.

Un autre cas d'arrêt cardiaque après antagonisation par néostigmine est rapporté par Sawasdiwipachai et al. chez un enfant de 13 mois transplanté cardiaque à l'âge de 1 an [51]. Cette asystolie survient au cours d'une biopsie endomyocardique sous anesthésie générale avec intubation orotrachéale. Cet évènement est peu prévisible puisque l'allogreffe date d'un mois seulement ce qui exclu la possibilité d'une réinnervation parasympathique. En revanche l'enfant présente des signes de rejet du transplant ce pourquoi la biopsie est réalisée. Aussi le mécanisme hypothétique lors d'un rejet d'allogreffe, repose sur l'augmentation de la sensibilité du cœur aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par des anticorps dirigés contre le tissu de conduction cardiaque.

Dans notre étude, 11 patients sur les 62 inclus prennent des bêta bloquants. Les tachycardies sont globalement moins marquées chez tous les patients sous β bloquant. En revanche il existe une bradycardie chez tous les patients du groupe 10 µg/kg de néostigmine prenant ce type de traitement.

On retrouve dans la littérature une bradycardie sévère (30 battements/min) après administration d'un mélange de 2,5 mg de néostigmine et 1,25 mg d'atropine chez un patient de 52 ans traité par propranolol pour une tachycardie atriale paroxystique [52].

Quant à l'augmentation moyenne des pressions artérielles dans les quatre groupes de notre étude, elles ne sont pas suffisamment significatives pour avoir une quelconque pertinence clinique. Quelque soit l'antagoniste utilisé édrophonium + atropine, néostigmine + glycopyrrolate ou sugammadex la pression artérielle moyenne augmente aussi de façon non significative dans les trois groupes de l'étude de Sacan O et al [53].

Aucun bronchospasme ne survient lors de notre étude. Par ailleurs quelques rares bronchospasmes sont rapportés dans la littérature [54, 55]. Un jeune homme asthmatique de 19 ans subissant une anesthésie générale pour la première fois développe un bronchospasme 10 secondes après l'administration de 50 µg/kg de néostigmine et 15 µg/kg d'atropine se manifestant par une augmentation des pressions de crête inspiratoires de 20 à 40 cmH₂O et par des sibilants respiratoires bilatéraux. Les différentes étiologies de bronchospasme seront écartées. Le traitement immédiat consiste en l'administration d'halothane 2%, d'oxygène FiO₂ 100%, de kétamine 150 mg et de dexaméthasone 8 mg en intraveineux. Devant la persistance des sibilants auscultatoires, il reçoit de l'aminophylline en intraveineux pendant 30 minutes et peut être extubé 45 minutes plus tard [54]. Pratt et al. constatent aussi trois bronchospasmes en 18 mois post-antagonisation par de la néostigmine associée à du glycopyrrolate. Un seul des trois patients est asthmatique. Ils supposent alors que le glycopyrrolate agit trop lentement par rapport à la néostigmine chez certains patients ayant une susceptibilité accrue aux effets muscariniques de la néostigmine. Ils proposent donc d'administrer le glycopyrrolate quelques minutes avant la néostigmine afin d'éviter ce type de problème [55].

Aussi l'impact sur la morbidité des variations de la fréquence cardiaque, effet secondaire le plus fréquemment observé, est mineur et ne justifie pas l'absence de recours à l'antagonisation de la curarisation.

L'arrivée du sugammadex permettra peut être de faire évoluer les pratiques. Cette molécule permet une décurarisation plus rapide des blocs neuromusculaires modérés à profonds induit par le rocuronium comme le prouve l'étude de Sacan. O et al. [53]. 60 patients répartis en 3 groupes de 20 reçoivent soit du sugammadex, soit de l'édrophonium + atropine soit de la néostigmine + glycopyrrolate 15 minutes après l'injection de rocuronium. Tous les

patients du groupe sugammadex atteignent un rapport de TdQ à 90% en moins de 5 minutes contre aucun patient dans le groupe édrophonium et un patient dans le groupe néostigmine. Seulement 10% et 25% des patients des groupes édrophonium et néostigmine atteignent respectivement cet objectif dans les 30 minutes. Dans cette même étude l'utilisation de la néostigmine et du glycopyrrolate est associée à une augmentation significative de la fréquence cardiaque à 5 minutes (+16% du niveau de base) contre aucune variation avec l'utilisation du sugammadex.

Le sugammadex est une gamma-cyclodextrine modifiée qui agit en encapsulant le vécuronium et le rocuronium avec lequel il a l'affinité la plus forte. Les charges négatives présentes en surface du sugammadex interagissent avec les charges positives liées à la présence d'ammonium quaternaire sur les curares qui sont alors capturés au centre de la molécule de cyclodextrine. Après administration intraveineuse, ils forment un complexe inactif dans le plasma qui ne peut se dissocier expliquant l'absence de risque de recurarisation ultérieure. Cette molécule a la capacité d'antagoniser rapidement un bloc profond (10 fois plus rapide qu'avec la néostigmine) avec un délai aussi bref (moins de 2 minutes) que lorsque le bloc est plus modéré pour peu que la dose soit adaptée. La dose recommandée pour antagoniser un bloc profond est de 16 mg/kg contre 2 à 4 mg/kg pour un bloc modéré. Son efficacité n'est pas modifiée par les halogénés. Compte tenu de son mode d'action aucun effet secondaire parasympathique n'a été observé. Le sugammadex permet donc de s'affranchir de l'utilisation d'un anticholinergique comme l'atropine et donc d'éviter les effets secondaires rythmiques.

Cette molécule représente une alternative intéressante à la néostigmine puisqu'elle est dénuée d'effets secondaires et exclu le risque de curarisation résiduelle en SSPI. Toutefois, elle ne permet pas de s'affranchir du monitoring de la curarisation résiduelle.

CONCLUSION

Les nombreuses études publiées depuis vingt ans mettent en exergue la problématique encore trop présente de la curarisation résiduelle en SSPI. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des curares et de leurs antagonistes est imprévisible en raison des nombreuses interactions et différences interindividuelles. Il est donc impossible cliniquement d'affirmer qu'une décurarisation soit complète. Il est en outre établi un lien entre curarisation résiduelle et augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoire.

Le bloc neuromusculaire de faible intensité est en effet responsable de complications respiratoires à type d'hypoxémie ou d'obstruction des voies aériennes supérieures, de trouble de la déglutition et de symptômes de faiblesse musculaire invalidant.

Malgré cela, les praticiens ont encore trop peu recours au monitoring de la curarisation et à la décurarisation, probablement en raison de la dissociation entre une incidence élevée de la curarisation résiduelle et une incidence faible des complications constatées. Une autre explication pourrait venir des effets secondaires de l'association néostigmine et atropine. En plus de la crainte principale de la tachycardie secondaire à l'atropine il existe un risque de faiblesse neuromusculaire après injection d'une forte dose de néostigmine sur des faibles niveaux de curarisation résiduelle.

Aussi notre étude conduite sous sévoflurane et cisatracurium nous a-t-elle amenée à comparer les délais de récupération neuromusculaire et les effets secondaires pour trois doses de néostigmine associées à trois doses d'atropine et un placebo lors d'une décurarisation déjà avancée (TdQ = 40% soit 4 réponses visuelles identiques). Nous avons donc démontré que lors d'une anesthésie entretenue par du sévoflurane, 20 µg/kg de néostigmine sont aussi efficaces que 40 µg/kg pour antagoniser de faibles niveaux de curarisation résiduelle sous cisatracurium et halogénés. En effet, avec 20 µg/kg de néostigmine, tous les patients passent d'un TdQ 40% à 100% en moins de 11 minutes. En revanche 10 µg/kg de néostigmine s'avère être une dose insuffisante car les délais médians de décurarisation sont de 17 minutes pour atteindre un rapport de TdQ de 100% pouvant aller jusqu'à 55 minutes. Aucun patient dans le groupe 10 µg/kg de néostigmine ne récupère un rapport de TdQ de 100% en moins de 5 minutes contre 44% dans le groupe 40 µg/kg de néostigmine et 21% dans le groupe 20 µg/kg de néostigmine.

Notre idée était aussi de diminuer les doses d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase et d'atropine afin d'éviter l'effet « curare-like » de la néostigmine ainsi que les répercussions rythmiques de l'association néostigmine + atropine. En effet, on enregistre une tachycardie significativement plus importante dans les groupes 40 et 20 µg/kg de néostigmine par rapport aux groupes 10 µg/kg de néostigmine et le placebo ; sans aucune différence significative entre les deux premiers groupes. Nous ne notons aucune bradycardie sévère (< 40 battements/min) mais remarquons des bradycardies en moyenne significativement plus importantes dans le groupe associant 10 µg/kg de néostigmine avec 5 µg/kg d'atropine. Aucune variation significative des pressions artérielles systoliques et diastoliques n'est relevée entre les groupes 40 et 20 µg/kg de néostigmine.

Finalement, comme l'avaient déjà proposé Kopman et Eikerman, une diminution des doses de néostigmine à 20 µg/kg associée à 10 ou 7,5 µg/kg d'atropine est justifiée. Ces posologies peuvent être utilisées en toute sécurité afin d'antagoniser de faibles niveaux de curarisation résiduelle correspondant à un rapport de TdQ compris entre 40 et 90%, valeurs pour lesquelles aucune faiblesse musculaire n'est détectée cliniquement. Ceci s'avère possible autant sous anesthésie entretenue par du propofol, comme l'a démontrée l'équipe de Fuchs-Buder, que sous sévoflurane ce pourquoi notre étude fut réalisée.

Le problème réside encore actuellement dans le fait qu'il n'existe pas de recommandations standardisées sur le management du bloc neuromusculaire. Naguib et al. [25] suggèrent la création par les organisations professionnelles de programmes de formation ainsi que l'élaboration de recommandations officielles sur les bonnes pratiques du monitoring péri-opératoire et de la décurarisation afin d'améliorer les pratiques quotidiennes. Il reste donc une tâche éducative importante pour les responsables de la formation spécialisée, l'enseignement post-universitaire, et la formation médicale continue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conférence de consensus de la SFAR: Indications de la curarisation en anesthésie. *An Fr Anesth Réanim* 2000; 19:337-472.
2. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC: Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:936-40.
3. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:765-71.
4. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98:1042-8.
5. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004; 100:1119-24.
6. Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F: Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg* 2006; 102:1578-84.
7. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Severinsen IK, Lindholm P, Pedersen HS, Schmidt MB: Comparison of tactile and mechanomyographical assessment of response to double burst and train-of-four stimulation during moderate and profound neuromuscular blockade. *Can J Anaesth* 1995; 42:21-7.
8. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989; 70:578-81.
9. Saitoh Y, Narumi Y, Fujii Y, Ueki M: Tactile evaluation of fade of the train-of-four and double-burst stimulation using the anaesthetist's non-dominant hand. *Br J Anaesth* 1999; 83:275-78.
10. Plaud B, Debaene B, Donati F: The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001; 95:96-101.
11. Brull SJ, Murphy GS: Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111:120-8.

12. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J: Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112:1013-22.
13. Ali HH, Kitz RJ: Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: preliminary report. *Anesth Analg* 1973; 52:740-5.
14. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87:1035-43.
15. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92:977-84.
16. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003, 98:1333-7.
17. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de Greiff A, Peters J: The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:9-15.
18. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhäuser M, Beiderlinden M, Peters J: Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006; 102:937-42.
19. Brull SJ, Silverman DG: Visual and tactile assessment of neuromuscular fade. *Anesth Analg* 1993; 77:352-355.
20. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC: Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2005; 101:1349-55.
21. Baurain MJ, Dernovoi BS, d'Hollander AA, Hennart DA, Cantraine FR. Conditions to optimise the reversal action of neostigmine upon a vecuronium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:574-8.
22. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM: Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99:1080-5.

23. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002; 96:45-50.
24. Osmer C, Vogele C, Zickmann B, Hempelmann G: Comparative use of muscle relaxants and their reversal in three European countries: a survey in France, Germany and Great Britain. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13:389-99.
25. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ: A survey of current neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg* 2010; 111:110-9.
26. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102:257-68.
27. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F.: Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology* 2010; 112:34-40.
28. Morita T, Kurosaki D, Tsukagoshi H, Sugaya T, Saito S, Sato H, Fujita T, et al: Inadequate of vecuronium-induced neuromuscular block by neostigmine during sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80:1175-80.
29. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA: Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95:1656-60.
30. Caldwell JE: Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995; 80:1168-74.
31. Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ording H: Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50:539-41.
32. Lunn JN, Hunter AR, Scott DB: Anaesthesia-related surgical mortality. *Anaesthesia* 1983; 38:1090-6.
33. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41: 1095-103.
34. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98:302-16.
35. Bevan DR, Smith CE, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69:272-6.

36. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M: Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth.* 2000; 84(3):394-5.
37. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107:130-7.
38. Murphy GS, Brull SJ: Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111:120-8.
39. Eikermann M, Groeben H, Bünten B, Peters J: Fade of pulmonary function during residual neuromuscular blockade. *Chest* 2005; 127:1703-9.
40. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993; 78:693-99.
41. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A: Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:710-5.
42. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, Takahashi M, Kubo S, Jordan AS, Gautam S, White DP, Chamberlin NL: Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007; 107:621-29.
43. Goldhill DR, Wainwright AP, Stuart CS, Flynn PJ: Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and tetanic stimuli. *Anaesthesia* 1989; 44:293-99.
44. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S: Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980; 52:69-76.
45. Yost CS, Maestroni E: Clinical concentrations of edrophonium enhance desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg.* 1994; 78(3):520-6.
46. Legendre P, Ali DW, Drapeau P: Recovery from open channel block by acetylcholine during neuromuscular transmission in zebrafish. *J Neurosci.* 2000; 20(1):140-8.
47. Tribuddharat S, Sathitkarnmanee T, Naewthong P: Less tachycardia in adults when using atropine 0.9 mg compared with 1.2 mg plus neostigmine 2.5 mg. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2008; 91:665-68.
48. Bjerke RJ, Mangione MP: Asystole after intravenous neostigmine in a heart transplant recipient. *Can J Anaesth* 2001; 48:305-7.

49. Backman SB, Bachoo M, Polosa C: Mechanisms of the bradycardia produced in the cat by anticholinestérase neostigmine. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265:194-200.
50. Backman SB, Stein RD, Ralley FE, Fox GS: Neostigmine-induced bradycardia following recent vs remote cardiac transplantation in the same patient. *Can J Anaesth* 1996; 43:394-8.
51. Sawasdiwipachai P, Laussen PC, McGowan FX, Smoot L, Casta A: Cardiac arrest after neuromuscular blockade reversal in a heart transplant infant. *Anesthesiology* 2007; 107:663-5.
52. Sprague DH: Severe bradycardia after neostigmine in a patient taking propranolol to control paroxysmal atrial tachycardia. *Anesthesiology* 1975; 42:208-10.
53. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007; 104:569-74.
54. Hazizaj A et Hatija A: Bronchospasm caused by neostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:85-6.
55. Pratt CI: Bronchospasm after neostigmine. *Anaesthesia* 1988; 43:248.

ANNEXES

Annexe 1 : Profil neuromusculaire des muscles orbiculaire de l'œil, sourcilier, adducteur du pouce et adducteur du larynx en réponse à une curarisation par du rocuronium [10].

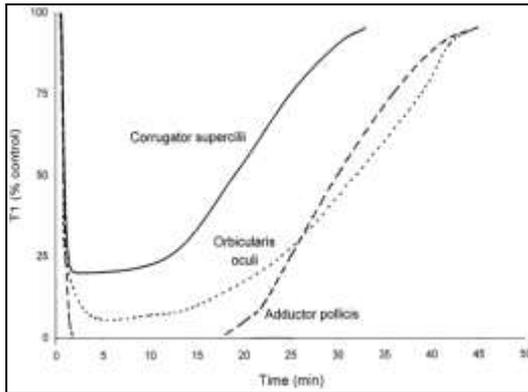


Fig. 3. Mean first twitch height (T1) against time after 0.5 mg/kg rocuronium.

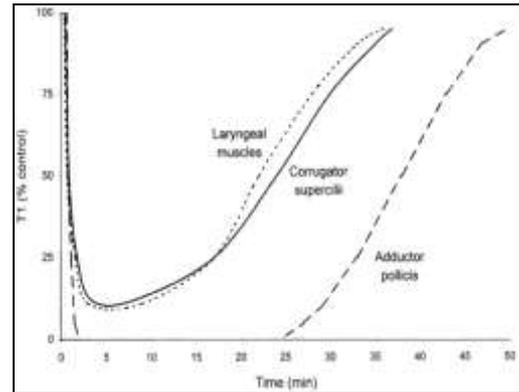


Fig. 4. Mean first twitch height (T1) against time after 0.6 mg/kg rocuronium.

Annexe 2 : Valeur diagnostique des différents tests cliniques d'évaluation de la curarisation résiduelle [11].

Table 2. Diagnostic Attributes of the Clinical Tests: Sensitivity, Specificity, Positive and Negative Predictive Values of an Individual Clinical Test for a Train-of-Four <90%

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Inability to smile	0.29	0.80	0.47	0.64
Inability to swallow	0.21	0.85	0.47	0.63
Inability to speak	0.29	0.80	0.47	0.64
General weakness	0.35	0.78	0.51	0.66
Inability to lift head for 5 s	0.19	0.88	0.51	0.64
Inability to lift leg for 5 s	0.25	0.84	0.50	0.64
Inability to sustained hand grip for 5 s	0.18	0.89	0.51	0.63
Inability to perform sustained tongue depressor test	0.22	0.88	0.52	0.64

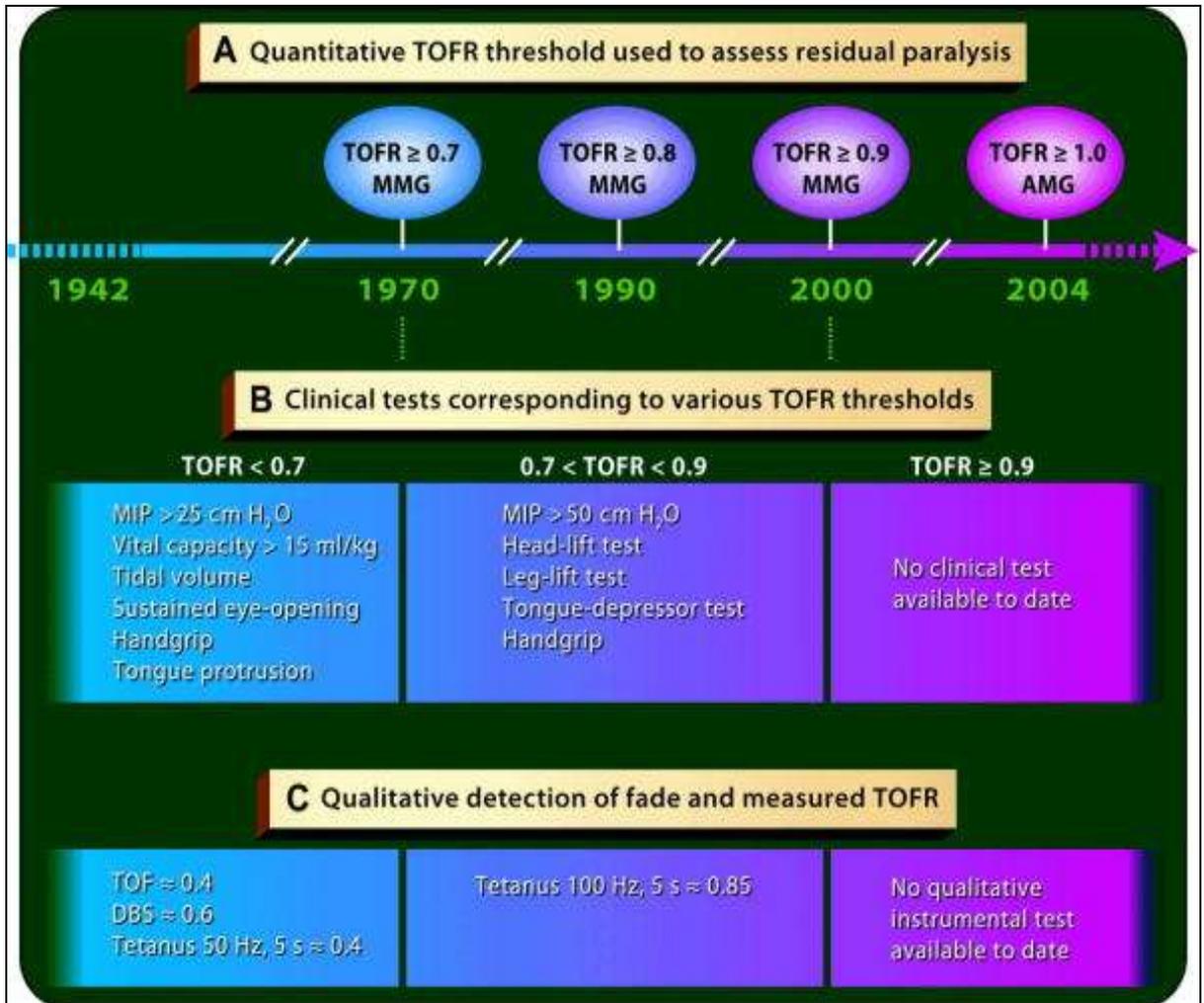
The sensitivity of a test is the number of true positives divided by the sum of true positives + false negatives; the specificity is the number of true negatives divided by the sum of true negatives + false positives. True positives are patients scoring positives for a test and having a train-of-four (TOF) <90%. False negatives are patients with a negative test result but a TOF <90%. True negatives have a negative test score and a TOF not <90%; false positives score positively but have a TOF not <90%. A positive test result means inability to smile, swallow and speak, general muscular weakness, etc.

Reprinted with permission from Cammu et al.²⁴

Annexe 3 : Description, fiabilité et pertinence des tests cliniques et neuromusculaires pour détecter une paralysie résiduelle [12]

Table 1. Description, Reliability, and Usefulness of Clinical and Neuromuscular Tests to Detect Residual Paralysis	
Test	Reliability and Clinical Relevance
Clinical	
Respiratory	
Tidal volume: Recovery of spontaneous breathing	Not reliable. Unchanged even when peripheral muscles are fully paralyzed. ⁶
Vital capacity: Ability to take deep breaths	Not sensitive enough. Unchanged with significant levels of paralysis at peripheral muscles. ⁶
End-tidal carbon dioxide fraction: Return to normal values	Not reliable. Unchanged even when peripheral muscles are fully paralyzed. ⁶
Maximum inspiratory pressure: Ability of the patient to generate > 30–50 cm H ₂ O negative pressure	Not sensitive enough. Significant peripheral muscle paralysis present even at > 60 cm H ₂ O. ⁶
Miscellaneous	
Head- or leg-lift test > 5 s: Ability of the patient to sustain his/her head or leg against gravity for > 5 s	Not sensitive enough. Corresponds to TOFR > 0.6–0.7. ^{4,6} Response might be influenced by pain.
Tongue-depressor test: Ability to hold an object between teeth while someone is trying to remove it	Probably the most reliable clinical test. Corresponds to TOFR > 0.8–0.9. ⁴ Difficult to implement routinely.
Neuromuscular	
Qualitative	
TOF: Visual or tactile evaluation of the number of responses and fade after TOF stimulation of the ulnar nerve	Fade usually missed when TOFR > 0.4. ⁸ Useful to determine the optimal timing of reversal. ³³
DBS: Visual or tactile evaluation of DBS _{3,3} fade at the thumb	Fade usually missed when TOFR > 0.6. ⁹
Tetanus 50 Hz: Visual or tactile evaluation of fade after 50-Hz stimulation for 5 s	Fade usually missed when TOFR > 0.4. ¹²
Tetanus 100 Hz: Visual or tactile evaluation of fade after 100-Hz stimulation for 5 s	When sustained, TOFR is > 0.8–0.9. ¹³ Tetanic stimulation is painful, cannot be applied to the awake patient and leads to exaggerated responses if any stimulation is repeated within 5–10 min.
Quantitative	
Measurement of TOFR: Quantitative measurement of the TOFR at the thumb with AMG (TOF-WATCH™; Schering-Plough®, Kenilworth, NJ) or KMG (NMT™; GE Medical System®, Milwaukee, WI)	Reliable. With the AMG, a TOFR > 1.0 is required to define absence of residual paralysis. To date the gold standard in clinical practice. Probes are fragile when used routinely. KMG has not been validated in large series.
AMG = acceleromyography; DBS = double-burst stimulation; KMG = kinemyography; TOF = train-of-four; TOFR = train-of-four ratio.	

Annexe 4 : Historique du seuil de TdQ, tests cliniques et neuromusculaires associés à chaque seuil de TdQ [12].



(A) The evolution, since 1970, of the train-of-four ratio (TOFR) threshold used to define the absence of residual paralysis during emergence. (B) The different clinical tests usually recommended as a function of the TOFR threshold used to define residual paralysis. At present, the TOFR threshold is 0.9-1.0, and no clinical test is able to detect such low-level paralysis. (C) Qualitative instrumental measurements of TOFR at which tests are no longer associated with fade.

Annexe 5 : Algorithme décisionnel de la décurarisation selon Plaud B et al [12].

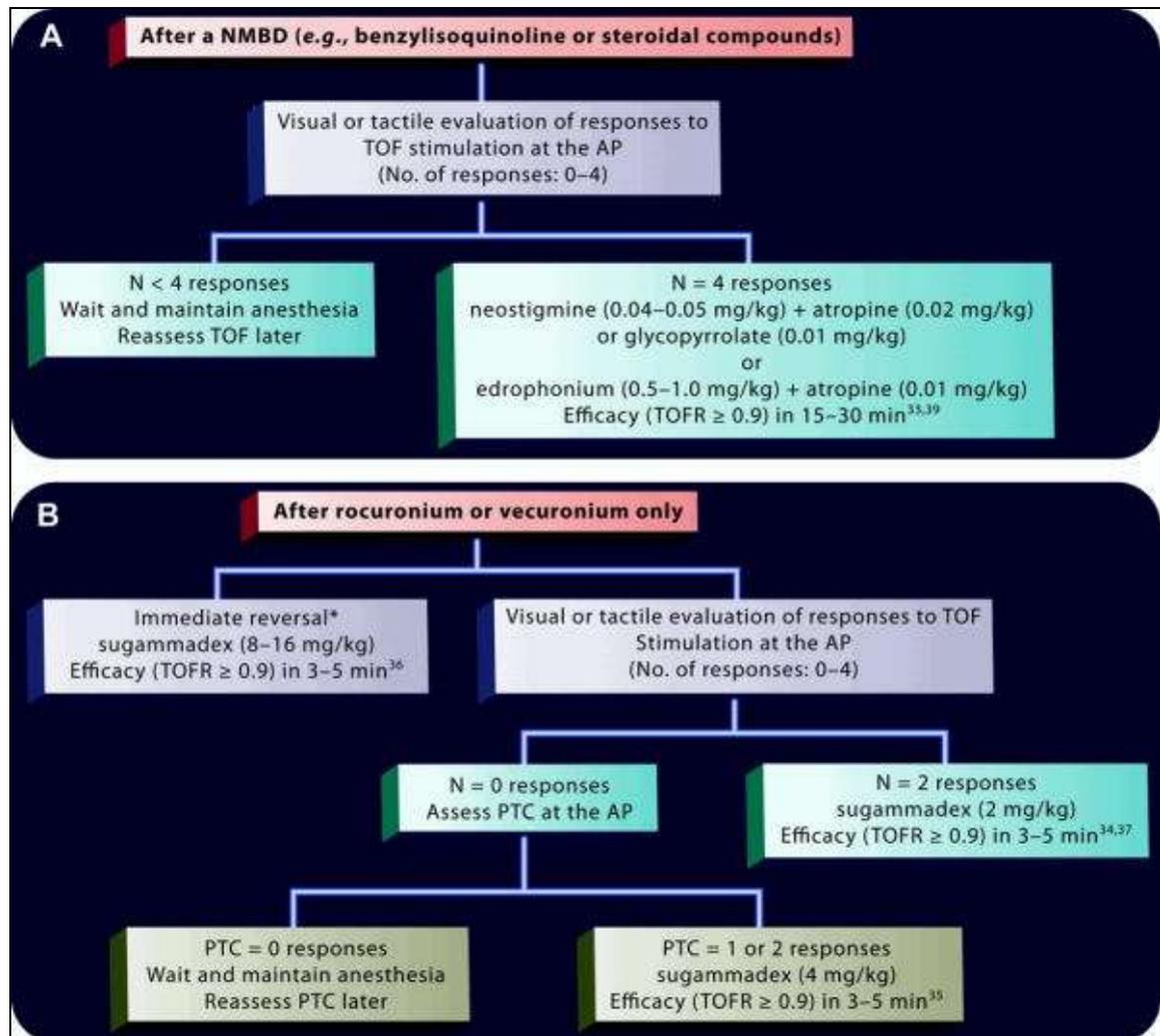
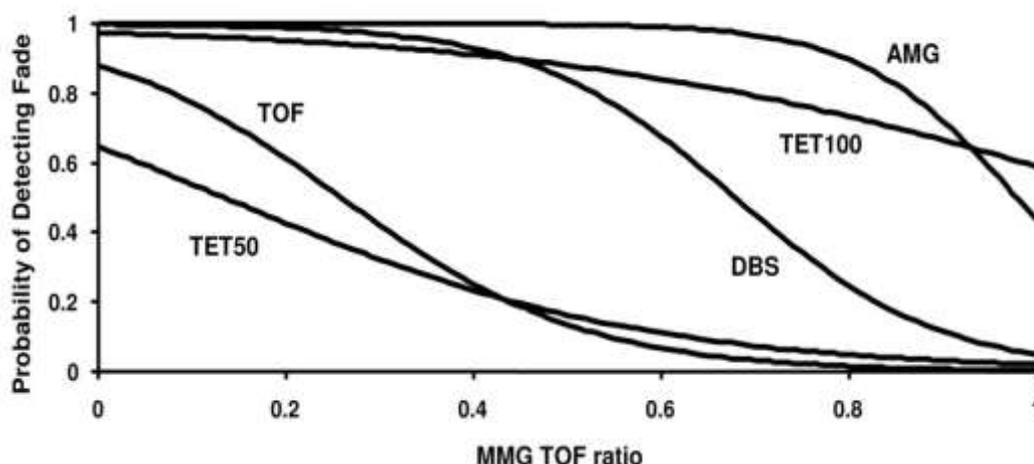


Fig2 : Proposed decision algorithm for reversal of residual paralysis during emergence taking into account the level of neuromuscular block at that time visually or yactilely estimated with train-of-four (TOF) stimulation at the adductor pollicis (AP) and available reversal agent : (A) acetylcholinesterase inhibitor combined with an anticholinergic agent or (B) sugammadex alone. Before TOF ratio (TOFR) estimation, check the neuromuscular monitor (eg, electrode positions and polarity, current intensity \geq 40mA) and central temperature (eg, \geq 36.5 [degrees] C). When available and regardless of the therapeutic decision, quantitative assessment of TOFR is recommended. NMBD = nondepolarizing neuromuscular blocking drug; PTC = post tetanic count. *This situation has only been tested with rocuronium.

Annexe 6: Probabilité de détection d'une faiblesse musculaire avec les différents modes de neurostimulation en fonction du rapport de TdQ [6].



Annexe 7: Intervalle de temps en minute entre l'injection de la néostigmine ou placebo (TdQ \geq 40% ou 60%) et l'obtention d'un rapport TdQ à 90% ou 100% pour trois doses de néostigmine, atropine ou placebo [27].

Table 1. Time in Minutes from Start of Administration of Neostigmine or Placebo to Recovery to a 0.9 and 1.0 TOF Ratio

Prereversal Block	Placebo	Neostigmine Dose Group		
		10 μ g/kg	20 μ g/kg	30 μ g/kg
TOF ratio 0.4				
TOF ratio 0.9				
Median	13*†	6†	6†	4†
Range (minimum to maximum)	7-27	3-12	4-9	3-6
TOF ratio 1.0				
Median	19*	11	9	6
Range (minimum to maximum)	11-30	7-15	6-13	4-11
TOF ratio 0.6				
TOF ratio 0.9				
Median	10*†	4‡	3†	4†
Range (minimum to maximum)	5-16	2-9	2-7	2-6
TOF ratio 1.0				
Median	15*	6	6	5
Range (minimum to maximum)	8-20	4-16	4-14	3-7

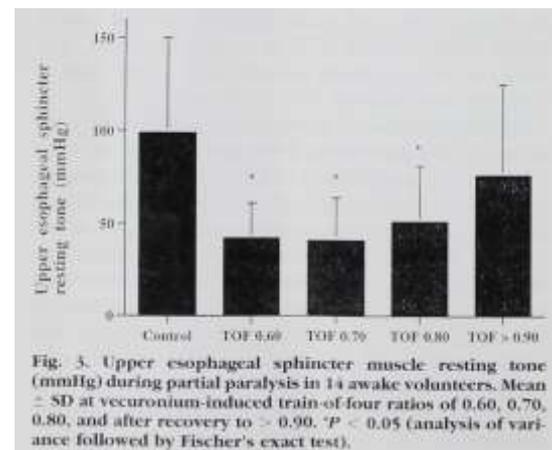
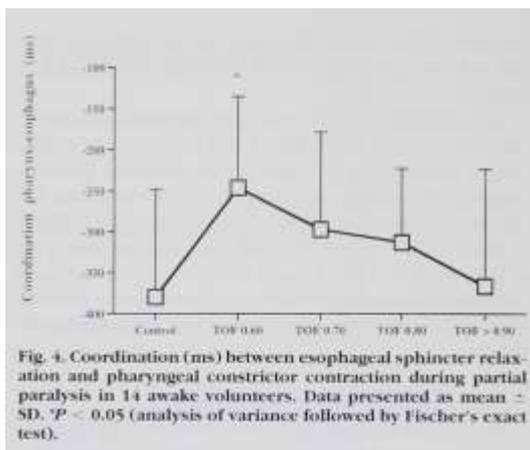
Data are median and range.
 * $P < 0.0001$ compared with neostigmine, Wilcoxon-Mann-Whitney test. † $P < 0.0001$ compared with 1.0 TOF ratio recovery, paired t test. ‡ $P = 0.0004$ compared with 1.0 TOF ratio recovery, paired t test.
 TOF = train-of-four.

Annexe 8: Incidence du bloc neuromusculaire résiduel (2000-2008) [38]

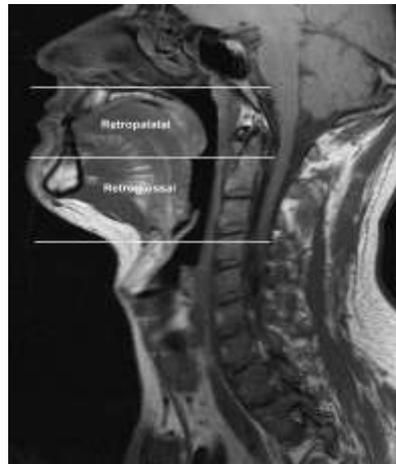
Table 1. Incidence of Residual Neuromuscular Blockade (2000–2008)									
Author	Year	Number of patients	NMBD used	NM monitoring used (%)	Reversal used (%)	Site/time RNMB measured	Definition RNMB	Incidence RNMB	Type of anesthesia
Baillard et al. ²⁷	2000	568	Vecuronium	2	0	PACU	<0.7	42% (AMG)	Inhalational
Bissinger et al. ²⁰	2000	83	Pancuronium	NS	100	PACU	<0.7	20% (AMG)	Inhalational and TIVA
			Vecuronium	NS	100	PACU	<0.7	7%	
Hayes et al. ²²	2001	148	Vecuronium	41	68	PACU	<0.8	64% (AMG)	Primarily inhalational
			Atracurium	41	68	PACU	<0.8	52%	
			Rocuronium	41	68	PACU	<0.8	39%	
McCauley et al. ²⁸	2002	40	Atracurium	50	100	Extubation	<0.7	65% (MMG)	NS
Kim et al. ²	2002	602	Vecuronium	0	100	PACU	<0.7	24.7% (AMG)	Inhalational
			Atracurium	0	100	PACU	<0.7	14.7%	
Gatke et al. ²³	2002	60	Rocuronium	0	100	Extubation	<0.8	16.7% (MMG)	TIVA
Baillard et al. ²¹	2005	101	Rocuronium	45	43	PACU	<0.9	9% (AMG)	Inhalational
			Vecuronium	45	43	PACU	<0.9	9%	Inhalational
Debaene et al. ⁸	2003	526	Vecuronium	NS	0	PACU	<0.7	16% (AMG)	Inhalational
			Rocuronium	NS	0	PACU	<0.9	45%	Inhalational
			Atracurium	NS	0	PACU			
Baillard et al. ²¹	2005	218	Vecuronium	60	42	PACU	<0.9	3.5% (AMG)	Inhalational
			Atracurium	60	42	PACU	<0.9	3.5%	Inhalational
Kopman et al. ²⁴	2004	60	Cisatracurium	100	100	Transfer to	<0.9	36.7% (MMG)	Inhalational
			Rocuronium	100	100	PACU	<0.9	50.0%	Inhalational
Murphy et al. ²⁰	2004	70	Pancuronium	100	100	PACU	<0.9	83% (AMG)	Inhalational
			Rocuronium	100	100	PACU	<0.9	29%	Inhalational
Murphy et al. ²⁰	2005	120	Rocuronium	100	100	Extubation	<0.9	88% (AMG)	Inhalational
Cammu et al. ⁴	2006	640	Atracurium	11–12	25–26	PACU	<0.9	38–47% (AMG)	NS
			Mivacurium	11–12	25–26	PACU	<0.9	38–47%	NS
			Rocuronium	11–12	25–26	PACU	<0.9	38–47%	NS
Maybauer et al. ²⁹	2007	338	Cisatracurium	100	0	Extubation	<0.9	57% (AMG)	TIVA
			Rocuronium	100	0	Extubation	<0.9	44%	TIVA
Murphy et al. ⁵	2008	90	Rocuronium	100	100	PACU	<0.9	30% (AMG) (TOF group)	Inhalational

NMBD = neuromuscular blocking drugs; NM monitoring = neuromuscular monitoring; RNMB = residual neuromuscular blockade; TIVA = total intravenous anesthesia; NS = not stated.

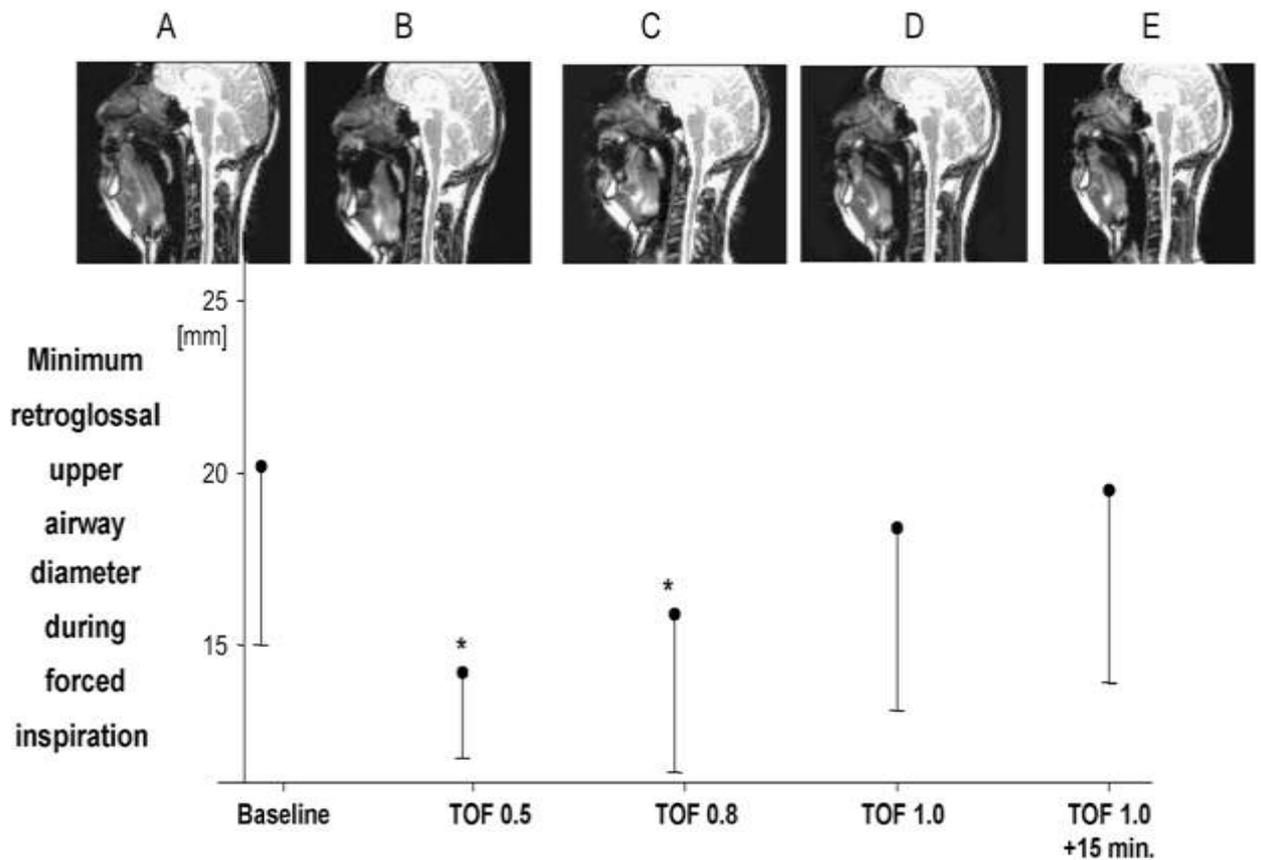
Annexe 9: Répercussion pharyngée des faibles degrés de curarisation résiduelle.[14].



Annexe 10: Répercussion des faibles degrés de curarisation résiduelle sur les volumes des voies aériennes supérieures [17].



A representative T1-weighted spin echo magnetic resonance midsagittal image of a subject before neuromuscular blockade (baseline). Two distinct regions were identified: the retropalatal and the retroglossal part of the upper airway



Annexe 11: Corrélation entre signes cliniques de curarisation résiduelle et rapport de TdQ à l'adducteur du pouce [3].

Subject #	Lowest TOF Ratio at which Test Was Passed				Highest TOF Ratio at which Test Was Failed		
	Lowest TOF Attained	Head-lift	Leg-lift	Retain Tongue Depressor	Head-lift	Leg-lift	Retain Tongue Depressor
1	0.58	0.60	0.60	*	†	†	*
2	0.52	0.56	0.60	*	†	†	*
3	0.58	0.60	0.60	0.91	†	†	0.90
4	0.42	0.48	0.50	0.68	†	†	0.50
5	0.52	0.55	0.60	0.91	†	†	0.87
6	0.44	0.52	0.52	0.88	0.44	†	0.75
7	0.68	0.75	0.68	0.95	0.73	†	0.90
8	0.50	0.66	0.63	0.88	0.60	0.60	0.83
9	0.60	0.75	0.66	0.90	0.65	0.65	0.87
10	0.52	0.67	0.55	0.80	0.62	†	0.73
Mean	0.54	0.62	0.59	0.86			0.79
SD	0.08	0.09	0.05	0.08			0.14
Range	(0.42-0.68)	(0.48-0.75)	(0.50-0.65)	(0.68-0.95)			(0.50-0.90)

* Test not performed.
† Not determined or ability never lost. The ability to perform head- or leg-lift was not always tested at the point when the TOF ratio was at its nadir, hence these data are incomplete.

Annexe 12: Principes fondamentaux pour la gestion du bloc neuromusculaire [10].

1. Principes généraux pour éviter les paralysies résiduelles.

- Le curare ne doit être administré que lorsqu'il est indiqué. La posologie doit être individualisée et fondée sur la nécessité de la chirurgie.
- Les curares à action prolongée doivent être évités. Les curares d'action intermédiaire devraient être utilisés chaque fois que possible.
- Les tests cliniques de la fonction musculaire (soulever la tête, le tongue depressor test, la force de préhension, le volume courant, etc...) ne sont pas assez fiables pour prédire la récupération neuromusculaire.
- Pour exclure avec certitude une paralysie résiduelle chez les patients à risque, les cliniciens doivent utiliser le monitoring quantitatif.
- Idéalement, la fonction neuromusculaire doit être surveillée quantitativement chez tous les patients recevant des curares.

2. Principes de surveillance dans la pratique clinique.

- Les neurostimulateurs périphériques doivent afficher le courant délivré, qui doit être d'au moins 30 mA.

- L'évaluation des réponses neuromusculaires doit prendre en considération le groupe musculaire surveillé.
- Une bonne récupération spontanée (TdQ = 4 réponses visuelles) doit être établie avant l'antagonisation pharmacologique par les anticholinestérasés. Cette exigence ne s'applique pas à l'antagonisation avec le sugammadex.
- L'évaluation tactile des TdQ et DBS réduit (mais n'élimine pas) l'incidence et le degré de paralysie résiduelle post-opératoire par rapport à l'utilisation des tests cliniques.
- L'extubation est permise par les tests quantitatifs lorsque le TdQ > 90% ou DBS_{3,3} > 90%.

3. Principes de l'antagonisation pharmacologique avec les anticholinestérasés.

- Au cours d'une anesthésie qui ne potentialise pas les effets des curares (tels que l'anesthésie totale IV), un nombre minimal de 2 réponses au TdQ doit être présent avant l'administration de l'anticholinestérasé.
- Au cours d'une anesthésie qui potentialise les effets des curares (comme les halogénés), 4 réponses au TdQ doivent être présentes avant l'administration de l'anticholinestérasé.
- Si un rapport de TdQ > 90% est documenté par la mécanomyographie, l'antagonisation doit être évitée. L'administration de néostigmine en l'absence de bloc neuromusculaire peut diminuer l'activité des muscles des voies aériennes supérieures et le volume courant.

4. L'antagonisation dans la pratique clinique

A. Aucun monitoring neuromusculaire périphérique n'est utilisé.

Les tests cliniques étant peu fiables, l'antagonisation pharmacologique ne doit être administrée systématiquement et uniquement que lorsqu' une activité musculaire spontanée est présente.

B. Un neurostimulateur périphérique avec évaluation qualitative (visuelle, tactile) est utilisé.

- 1 réponse au TdQ ou aucune réponse au TdQ: attendre le délai d'antagonisation.
- 2 ou 3 réponses au TdQ: administrer l'antagonisation pharmacologiques.
- 4 réponses au TdQ avec faiblesse (TdQ <40%): administrer l'antagonisation pharmacologique pleine dose.

d. TdQ sans faiblesse perçue ($TdQ \geq 40\%$): administrer l'antagonisation pharmacologique à faible dose (20 µg/kg de néostigmine).

C. Utilisation de l'évaluation quantitative au neurostimulateur (par exemple, AMG, MMG, KMG, et EMG)

- a. Pas de réponse au TdQ ou 1 réponse: attendre le délai de décurarisation.
- b. 2 ou 3 réponses au TdQ: administrer l'antagonisation pharmacologique.
- c. $TdQ < 40\%$: administrer l'antagonisation pharmacologique.
- d. TdQ compris entre 40 et 90%: administrer l'antagonisation pharmacologique et envisager une faible dose (20 µg/kg) de néostigmine.
- e. $TdQ > 90\%$: aucune antagonisaion recommandée.

Annexe 13 : Article déposé dans *Anesthesia Analgesia*,(en cours de relecture).

Under sevoflurane anesthesia, a reduced dose of neostigmine can antagonize a shallow neuromuscular block.

Alice PREAULT, Florent CAPRON, Céline CHANTEREAU, François DONATI, Jérôme DIMET

Centre Hospitalier Départemental de La Roche-sur-Yon, France

Abstract (reduced neostigmine dose on shallow neuromuscular block)

Background: Recently, it has been demonstrated that small doses of neostigmine (10-30 µg/kg) effectively antagonize atracurium block at a train-of-four (TOF) ratio of 0.4 under propofol anesthesia. The results might not be valid with halogenated agents, which potentiate neuromuscular blockade. The goal of this study was to determine the dose of neostigmine required to antagonize a block corresponding to a TOF ratio of 0.4, a level at which fade is not detected visually.

Methods: Sixty patients were included and anesthesia was induced with propofol and remifentanyl. After calibration of the acceleromyographic response at the adductor pollicis, TOF stimulation was applied and cisatracurium (0.1 mg/kg) was injected. Anesthesia was maintained with sevoflurane (1-2.5% expired) and remifentanyl. Patients were randomized to receive neostigmine 40, 20, 10 µg/kg or placebo with the corresponding dose of atropine (20, 10, 5 or 0 µg/kg, respectively) as soon as TOF ratio reached 0.4. Times to 0.9 and 1.0 TOF ratio were measured and the percentage of patients with a complete reversal (TOF ratio > 1.0) within 10 min was calculated.

Results: At the injection of neostigmine or placebo, the TOF ratio was 0.41 ± 0.01 . Median times from 0.4 to 0.9 and 1.0 TOF ratio were 19 (10.5 – 36) min and 26 (20 - 50) min respectively, in the placebo group, and significantly shorter ($p=0.002$) with any dose of neostigmine than without. Time for complete recovery after 40 and 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmine was similar (5.5 (4 - 11) min and 7.8 (3.5 - 11) min, respectively) but significantly shorter than after 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmine (17 min (7 - 55); $p=0.001$). At 10 min after neostigmine, all patients given 40 or 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ had a TOF ratio > 0.9 , and most (94% and 86%, respectively) had reached a TOF ratio > 1.0 .

Conclusion: Under sevoflurane anesthesia, neostigmine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ is as effective as 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in antagonizing shallow cisatracurium block. In absence of tactile or visual TOF fade, which corresponds to a TOF ratio ≥ 0.4 , neostigmine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ can be used to antagonize cisatracurium residual block, with complete reversal expected within 11 min.

Introduction:

Residual paralysis (i.e. mechanographic TOF ratio < 0.9) remains frequent (1) and is potentially harmful (2-3). A mechanomyographic TOF ratio ≥ 0.9 should be obtained before the trachea is extubated (4). Below this threshold adverse events, such as upper airway obstruction, aspiration, failure to clear secretions, respiratory depression and hypoxemia, may occur and lead to potential morbidity (5-9). Debaene et al. showed that two hours after a single intubation dose of neuromuscular blocking agent without reversal, 37% of the patients had residual paralysis (i.e. TOF ratio ≤ 0.9) and upon arrival in the post anesthetic care unit most of them had a TOF ratio ≥ 0.4 (1), a level of paralysis that is impossible to detect without quantitative measurement of the TOF ratio. Absence of TOF fade with visual and tactile evaluation corresponds to a TOF ratio between 0.4-1.0 (10). Thus, shallow neuromuscular block, corresponding to a TOF ratio in the range 0.4-0.9 should be antagonized.

Recently, concerns have been raised about neostigmine-induced neuromuscular weakness when given to antagonize shallow block (11-13). Also, the cardiovascular effects of neostigmine are dose-dependent, so there might be advantages in giving relatively small doses of neostigmine when recovery is almost complete and larger doses are unnecessary. Fuchs-Buder et al. (14) showed that reduced doses of neostigmine (10 – 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were effective in antagonizing shallow atracurium block. However, in their study anesthesia was induced and maintained with propofol, and these results might not be valid with halogenated agents, which potentiate neuromuscular blockade (15). The goal of this study was to determine under sevoflurane anesthesia whether a reduced dose of neostigmine could effectively to

antagonize residual paralysis at a TOF ratio of 0.4, a level at which fade is not detected visually (10). By reducing neostigmine dose, we also expected to reduce side effects due to the combination of neostigmine and atropine.

Methods:

The study took place at La Roche-sur-Yon Hospital, France from March 2009 to November 2009. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Nantes University Hospital (Comité de Protection des Personnes, Ouest IV, Nantes, France), and all patients gave written informed consent. This trial was registered with ClinicalTrials.gov (NCT #00847938). Sixty four American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I-III adults scheduled for elective surgery under general anesthesia with tracheal intubation were studied. Exclusion criteria were: age < 18 yr or > 75 yr, neuromuscular, hepatic or renal disease, unstable coronaropathy, severe asthma, glaucoma, urinary obstruction, pregnancy, body mass index (BMI) > 32 kg/m², suspected difficult tracheal intubation, allergy to drugs used in the study, and being on a medication that interferes with neuromuscular function. Sixty two patients were randomly divided into four groups: when the acceleromyographic TOF ratio had recovered to 0.4, they received 40, 20, 10 µg/kg of neostigmine or placebo with respectively 20, 10, 5 µg/kg of atropine or placebo, in a double blind manner. Heart rate, non-invasive arterial blood pressure, BIS, sevoflurane expired fraction and TOF ratio were documented every minute until complete recovery (i.e. TOF ratio ≥1).

Induction and maintenance of anesthesia

Patients were premedicated with 1 mg/kg of hydroxyzine orally before induction of anesthesia. Monitoring included electrocardiography, non-invasive arterial blood

pressure, pulse oxymetry, capnography, bispectral index (BIS) and temperature probe. Central temperature was maintained over 35°C using a warming blanket covering the upper body and both arms. Anesthesia was induced using a Target Control Infusion (TCI) device with the effect concentrations of remifentanil set between 2 and 6 ng/ml and a bolus of propofol 1.5 to 3 mg/kg. After 0.1 mg/kg of cisatracurium, tracheal intubation was performed. Anesthesia was maintained with remifentanil (TCI, 1- 8 ng/ml effect concentration) and sevoflurane (1 - 3% expired fraction), with nitrous oxide/oxygen (50%/50%) to maintain BIS between 40 and 60. The patients' lungs were ventilated and the end-tidal partial pressure for carbon-dioxide (P_{CO_2}) was maintained between 32 and 36 mmHg.

Neuromuscular monitoring

Neuromuscular blockade was monitored with acceleromyography (TOF watch SX®, Organon Int., Dublin, Ireland). Two ECG electrodes were applied to the ulnar nerve at the wrist of dominant or non-dominant extremity and a TOF-Watch SX® nerve stimulator was used for supramaximal TOF stimulation (4 pulses of 0.2 ms in duration at a frequency of 2 Hz every 15 s). The acceleration transducer of the acceleromyography was fixed to the volar side of the distal phalanx of the thumb on a small elastic hand adapter applying a constant preload (TOF Watch Handadapter®, Organon Int.). After induction of anesthesia, the TOF-Watch SX® was calibrated using the calibration mode 2. Then, cisatracurium 0.1 mg/kg was given and orotracheal intubation was performed. When the TOF ratio recovered to 0.4, the patient received randomly neostigmine 40, 20, 10 µg/kg, or placebo with 20, 10, 5 µg/kg of atropine or placebo, respectively. Sevoflurane, nitrous oxide and neuromuscular monitoring were continued until at least two TOF ratio measurements

exceeded 1.0. Times (in minutes) from TOF ratio of 0.4 to 0.9 and from 0.4 to 1.0 after administration of neostigmine or placebo were noted.

Randomization and statistical analysis

Study subjects were randomly allocated in a double-blind fashion. Randomization was performed initially according to a computer-generated randomization schedule without stratification. After patient consent, the study personnel faxed a request form to the Clinical Research Unit which allocated a number (according to a chronologic inclusion order) and gave a sealed envelope which contained the dose of prostigmine and atropine or placebo for the patient. Data were collected by the anesthetist in charge of the patient and unaware of the patient's randomization. Atropine and neostigmine were mixed into the same syringe by an anesthetist not in charge of the patient with saline to obtain 20mL according to predetermined randomization (sealed envelope with the subject's number). Placebo was normal saline in a 20 mL syringe.

The primary outcome was the recovery time 1.0, defined as time from the injection of neostigmine or placebo (TOF ratio = 0.40) to recovery to a TOF ratio of 1.0. The recovery time to a TOF ratio of 0.9 was considered as secondary outcome

A decrease of 10 minutes for the recovery time was considered to be clinically significant. Previous studies gave a standard deviation of 8 min. Thus, the number of patients needed per group was 15 ($\alpha = 0.05$ and $1-\beta = 0.8$). The percentage of patients with complete reversal (i.e. TOF ratio ≥ 1.0) within 5 and 10 min was calculated. TOF results were expressed as median and range.

Recovery times 1.0 was compared with ANOVA. When ANOVA detected some differences between groups, a Tukey test was performed to determine between which groups significant differences existed. Patients' characteristics were expressed

as mean \pm SD or absolute numbers, as appropriate, and were compared using the Mann-Whitney-U test. A value of $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

We screened 64 patients, who all met inclusion criteria. Two patients declined to participate and 62 were randomly assigned. For 2 patients (3%) no data were collected because of breakdown of equipment (figure 1). Characteristics of the patients (age, BMI, sex distribution, ASA, time of surgical procedure) are presented in the Table 1. No significant differences among the groups were found. The TOF ratio before cisatracurium injection and after calibration was 1.07 ± 0.06 . The interval between cisatracurium injection and a TOF ratio of 0.4 was 62.5 ± 11.5 min. At the injection of neostigmine or placebo, the TOF ratio was 0.41 ± 0.01 and the mean sevoflurane expired fraction was $0.98 \pm 0.25\%$. A TOF ratio ≥ 1.0 was attained in all 60 patients during the recovery from neuromuscular blockade.

Times from 0.4 to 0.9 and from 0.4 to 1.0 TOF ratio were significantly shorter with any dose of neostigmine than without ($p < 0.05$) (Table 2). Recovery times were not different between the 40 and 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ groups but significantly shorter than with neostigmine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or placebo (Table 2). The proportion of patients reaching a TOF ratio of 1.0 within 10 min for the groups 40, 20 and 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmine was respectively 94%, 86%, 27%. No patient in the placebo group reached a TOF ratio > 0.9 within 10 min (Table 3).

After atropine and neostigmine, tachycardia was observed in the groups receiving 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmine with 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ atropine and 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmine with 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ atropine, with a 64% and 50% increase in the heart rate (HR), respectively,

compared with the pre-injection value ($p>0.05$) (Table 4). In the group 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmine with atropine 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, only a slight tachycardia or bradycardia (+20% or – 15% of HR before neostigmine injection) was noticed, significantly less than in the 40 or 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmine groups ($p<0.05$). Heart rate returned to within 20% of its baseline value (before neostigmine injection) within 5 (3-8) min. No significant variation of blood pressure was observed between the different groups. The bispectral index did not show any significant variation after neostigmine injection or placebo. No pulmonary side effects occurred.

DISCUSSION

In the present study, we have demonstrated that when TOF ratio reached 0.4 under sevoflurane anesthesia, neostigmine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ is as effective as 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in antagonizing shallow cisatracurium block. Indeed, with neostigmine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, all patients recovered to a TOF ratio ≥ 1.0 in less than 11 min. In a previous study by Fuchs-Buder et al. (14) conducted in patients under propofol anesthesia, neostigmine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ given at the same level of recovery was effective in all patients in less than 13 min, a result that is comparable to our findings. The present study was done using sevoflurane anesthesia, and we anticipated that neostigmine-assisted recovery might take longer, because halogenated agents potentiate neuromuscular blockade. In fact, we found longer recovery times than Fuchs-Buder et al. only in patients given neostigmine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or placebo. Median times for placebo in Fuchs-Buder et al.'s study were 19 (11-30) min, compared with 26 (20-50) min in the present study. For 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, the values were 11 (7-15) min and 17 (7-55) min, respectively. Thus, it appears that potentiation of neuromuscular blockade by sevoflurane is more apparent when a very small dose of neostigmine, or no neostigmine at all, is given.

Doses $\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ of neostigmine appear to offset the potentiating effect of sevoflurane on neuromuscular blockade.

Neostigmine should be given when the TOF response, evaluated by visual or tactile means, appears equal, because a significant degree of residual paralysis (TOF ratio 0.4-0.9) can be missed (10). However, four equal responses are also seen when recovery is complete (TOF ratio > 0.9), and large doses of neostigmine may lead to prolonged neuromuscular blockade (11) and an impairment of upper airway dilator muscles (13) if given when recovery is complete. Caldwell et al (16) showed that neostigmine at $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ injected at 2,3 or 4 hours after a single dose of vecuronium $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ may lead to a decreased TOF ratio (all these patients had a TOF ratio > 0.9 before administration of neostigmine). But in the same study where anesthesia was maintained with isoflurane, no decrease of TOF ratio has been observed with neostigmine $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ injected at 2 or 4 hours after a single dose of vecuronium (the mean mechanomyographic TOF ratio at injection was respectively 0.88 and 0.92). This suggests that in absence of visual or tactile fade at a TOF at the adductor pollicis, which corresponds to a TOF ratio ≥ 0.4 (10) we can safely administer a dose of $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ of neostigmine to reverse a neuromuscular block even 4 hours after a single dose of intermediate neuromuscular blocking agent. Quantitative TOF ratio is still the gold standard which can lead to antagonize safely a neuromuscular block and to rule out an eventual residual paralysis before extubation (17). So with a quantitative TOF ratio between 0.4 and 0.9 we can safely administer a dose of $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ of neostigmine.

Despite convincing evidence that low degrees of residual block are associated with increased morbidity and mortality, many clinicians are reluctant to use acetylcholinesterase inhibitors because of their side effects. Acetylcholinesterase

inhibitors are associated with cardiovascular and respiratory side-effects. Tachycardia is also frequent after administration of neostigmine-atropine, and could be directly dependent on the dose of atropine as suggested by Tribuddharat (18). In our study tachycardia was dose-dependent. Although it was less in the 20 µg/kg than in the 40 µg/kg group (with atropine 10 and 20 µg/kg, respectively), the difference was not statistically significant. This increase in heart rate is manageable, because it is self-limited. Heart rate always returned to within 20% of its baseline value within 8 minutes (mean time for these two groups was below 5 minutes). In the group neostigmine 10 µg/kg associated with atropine 5 µg/kg slight bradycardia or tachycardia were observed (increase or decrease under 20%). As described in other study (19) mean arterial blood pressure did not vary significantly. Otherwise very few bronchospasms has been reported (20-21).

In conclusion, as proposed by Kopman and Eikerman (22), low dose of neostigmine of 20 µg/kg, associated to 10 µg/kg of atropine, can be used safely when TOF ratio is between 0.4 and 0.9 or when no fade is detected after a qualitative TOF under sevoflurane or propofol anesthesia.

1. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-8.
2. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005;102:257-68
3. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiologia Scand* 1997;41:1095-103
4. Kopman AF, Yee PS, et Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:765-71
5. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:1035-43.
6. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993;78:693-9
7. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in

- partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;92:977-84
8. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhäuser M, Beiderlinden M, Peters J: Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006;102:937-42
 9. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107:130-7
 10. Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F: Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg* 2006;102:1578-84
 11. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S: Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980;52:69-76
 12. Goldhill DR, Wainwright AP, Stuart CS, Flynn PJ: Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and tetanic stimuli. *Anaesthesia* 1989;44:293-9
 13. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, Takahashi M, Kubo S, Jordan AS, Gautam S, White DP, Chamberlin NL: Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007;107:621-9
 14. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F: Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology* 2010;112:34-40

15. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC: Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:936-40
16. Caldwell JE: Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995;80:1168-74
17. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004;100:1119-24
18. Tribuddharat S, Sathitkarnmanee T, Naewthong P: Less tachycardia in adults when using atropine 0.9 mg compared with 1.2 mg plus neostigmine 2.5 mg. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:665-8
19. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007; 104:569-74
20. Hazizaj A et Hatija A: Bronchospasm caused by neostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:85-6
21. Pratt CI: Bronchospasm after neostigmine. *Anaesthesia* 1988;43:248
22. Kopman AF, Eikermann M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia* 2009;64 Suppl 1:22-30

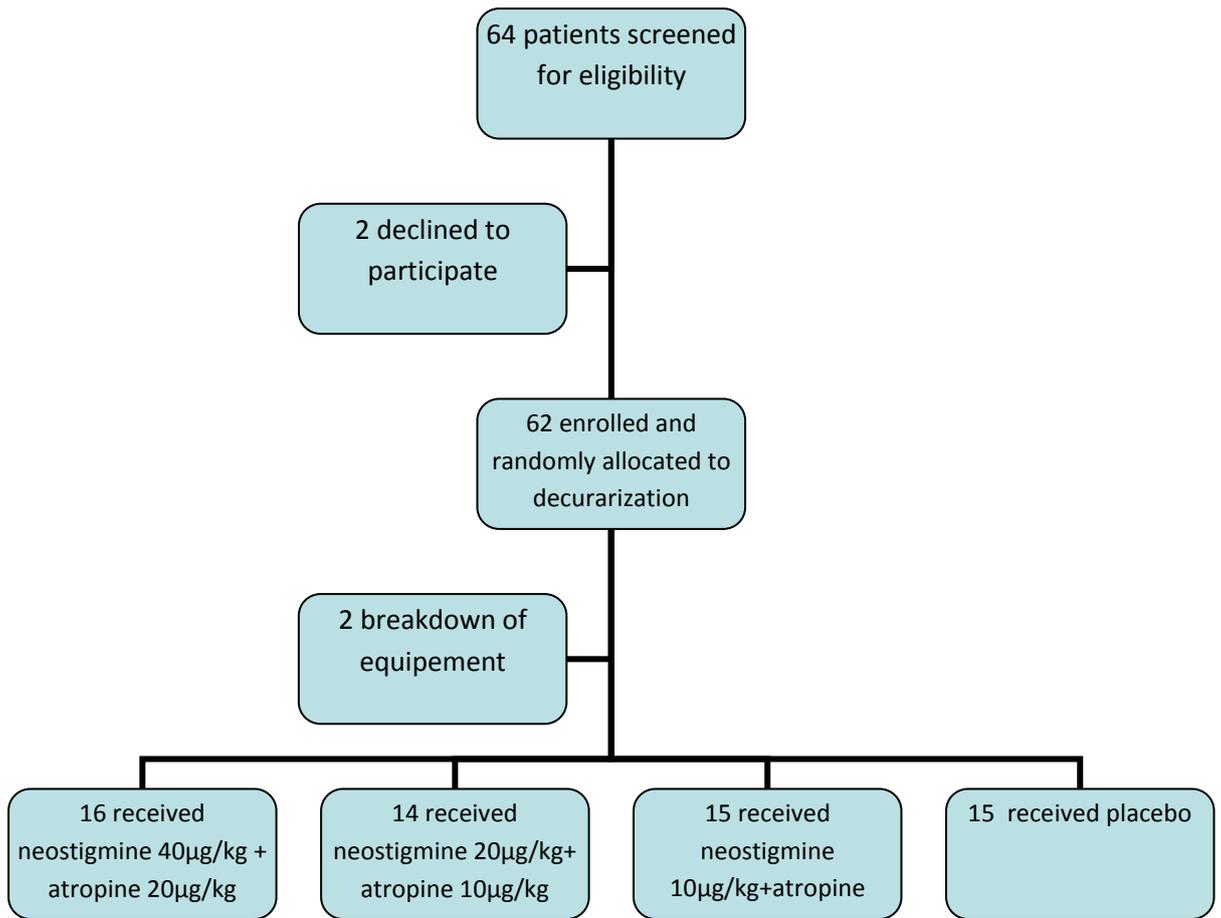


Figure 1: Trial profile

Table 1 : Demographic data.

	Neostigmine			Placebo (n=15)
	40 µg/kg (n=16)	20 µg/kg (n=14)	10µg/kg (n=15)	
Age	50.7 ± 17,6	51.9 ± 18,1	60.2 ± 11,4	50.6 ± 15,8
Gender	5/11	7/7	4/11	6/9
BMI	23.9±3,6	25.4±3,7	26.9±4,0	26.9±3,3
ASA (I-II-III)	8/8/0	6/7/1	2/11/2	2/13/0
Surgery Time	80.2±40,4	75.8±32,4	84.1±54,9	78.1±44,3

Values are means ± SD or numbers. BMI : Body Mass Index. ASA : American Society of Anesthesiology

Table 2 : Time (min) from TOF ratio of 0.4 to 0.9 and 1.0 after administration of neostigmine or placebo.

	Neostigmine			Placebo (n=15)
	40 µg/kg (n=16)	20 µg/kg (n=14)	10 µg/kg (n=15)	
Recovery Time to a	3.8	4.5	11.5	19
TOF ratio of 0.9	(2.3 – 7)	(2.5 – 8)	(3.8 – 17.5)	(10.5 – 36)
Recovery Time to a	5.5	7.8	17	26
TOF ratio of 1.0	(4 – 11)	(3.5 – 11)	(7 – 55)	(20 – 50)

Data are median and range. TOF : Train-of-four

Table 3: Percentage of patients reaching a TOF ratio of 0.9 and 1.0 within 5 and 10 minutes :

Neostigmine	n	TOF ratio of 0.9		TOF ratio of 1.0	
		< 5 min	< 10 min	< 5 min	< 10 min
40 µg/kg	16	94%	100%	44%	94%
20 µg/kg	14	64%	100%	21%	86%
10 µg/kg	15	7%	47%	0%	27%
Placebo	15	0%	0%	0%	0%

TOF : Train-of-four

Table 4: maximal increase percentage of the heart rate after neostigmine/atropine injection.

Neostigmine/atropine	n	%
40 µg/kg / 20 µg/kg	16	64 ± 43
20 µg/kg / 10 µg/kg	14	51 ± 28
10 µg/kg / 5 µg/kg	15	20 ± 16
Placebo	15	12 ± 11

Data are mean ± SD

EVENEMENT INDESIRABLE

Tout évènement indésirable subi par une personne pendant une recherche biomédicale, qu'il soit considéré ou non comme lié au traitement ou à la stratégie étudiée.

1. Un événement indésirable grave est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue :

- d'un décès
- d'une mise en jeu du pronostic vital
- d'une hospitalisation ou de la prolongation d'une hospitalisation
- d'une séquelle entraînant une incapacité ou une invalidité
- d'une anomalie congénitale
- de tout autre évènement ne répondant pas aux qualifications ci-dessus énumérées, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur

Pendant une recherche biomédicale, l'investigateur est tenu d'informer le promoteur de la survenue d'un tel événement. Il doit remplir la fiche d'observation d'un événement indésirable grave située à la fin du cahier d'observation et télécopier ce document à :

dans les 24 heures
au 02 51 44 62 98
à l'Unité de recherche clinique

2. Un fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, exemples :

- Fréquence accrue d'événements indésirables graves dans un groupe de patients de la recherche, résultats d'analyses intermédiaires pertinents quant à la sécurité des personnes (efficacité insuffisante).
- Observations d'événements indésirables graves et inattendus, susceptibles d'être dus au traitement ou à la stratégie évaluée, survenant au cours d'un autre essai ou provenant de notification spontanée ou de publication ou d'une autorité réglementaire.



FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG) SURVENANT AU COURS D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE

Cette fiche doit être retournée dûment complétée (3 pages) à l'URC par fax : 2 62 98

Date de notification : |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

Code de la recherche : NEODEC

Déclaration initiale Suivi d'EIG déclaré N° du suivi |_|_|

N°EudraCT : 2008-008046-21

Titre de la recherche biomédicale : Etude randomisée, contrôlée, en double insu, prospective, comparant différentes doses de néostigmine lors de la décurarisation avancée

1) Identification du patient

Nom : |_|_| Prénom : |_|_|
 Patient n° : |_|_|_|_|
 Sexe : Masculin Féminin
 DDN : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|
 Age : |_|_| ans
 Poids : |_|_|_| kg
 Taille : |_|_|_| cm
 Date d'inclusion : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|
 Bras (mg/kg): 0,04 0,02 0,01 0
 Antécédents (allergie, insuffisance rénale, ...): _____

2) Evénement indésirable grave

Décès
 Mise en jeu du pronostic vital
 Nécessite ou prolonge l'hospitalisation
 Du |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|
 au |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| en cours
 Incapacité ou invalidité
 Anomalie congénitale
 Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :

3) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave)

Intensité : Légère Modérée Sévère
 Date de survenue : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| et heure de survenue : |_|_|h|_|_|min

 Délai de survenue après la dernière prise : _____

4) Médicament(s) expérimental(aux) administrés avant la survenue de l'événement indésirable

Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité* (1, 2, 3, 4)
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _		

* 1 = Probable, 2 = Possible, 3 = Non liée, 4 = Inconnue

5) Médicament(s) concomitant(s) à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable

Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité* (1, 2, 3, 4)
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		

* 1 = Probable, 2 = Possible, 3 = Non liée, 4 = Inconnue

6) Evolution (Indiquez si des mesures symptomatiques ont été prises : non oui Si oui, préciser) :

7) Date de disparition : |_|_|_|_|_|_|_|_|
et heure de disparition : |_|_|_|h|_|_|_|min

8) Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) : non oui Si oui, préciser :

9) Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s) : non oui Si oui, préciser date, nature et résultats :

10) Traitement de la recherche biomédicale :

Levée d'insu : non oui non applicable

date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Résultat de la levée d'insu : _____

Ré-administration du médicament : non oui non applicable

date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Si oui, à quelle dose : _____

Récidive après ré-administration : non oui non applicable

date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

11) Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave semble plutôt lié :

au médicament de la recherche (néostigmine)

à une maladie intercurrente

au(x) médicament(s) concomitant(s) :

autre : _____

le(s)quel(s) : _____

aux procédures de la recherche biomédicale

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Nom de l'investigateur : _____

Signature :

Nom et fonction du notificateur : _____

Téléphone : _____

Signature :

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR
Numéro d'identification de l'événement : EV|_|_|_|

Date de réception par le promoteur : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

Date de ce rapport : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|_| initial suivi n° |_|_|_|

Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

au médicament de la recherche (néostigmine) à une maladie intercurrente

au(x) médicament(s) concomitant(s) : autre : _____

le(s)quel(s) : _____

aux procédures de la recherche biomédicale

Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :

L'événement indésirable grave est attendu inattendu

Commentaires du promoteur : _____

Nom et qualité du représentant du promoteur :

Signature :

CRITERES D'INCLUSION – NON INCLUSION

Critères d'inclusion

Age supérieur à 18 ans	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Ayant signé son consentement signé éclairé	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Patients devant subir tout type de chirurgie programmée sous anesthésie générale pour laquelle une curarisation est indiquée avec éventuellement un entretien de celle-ci	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Score ASA compris entre I et III	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Un seul « NON » exclut le patient.

Critères de non inclusion

Age >75 ans et < 18 ans	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Indice de masse corporelle > 32kg/m ²	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Maladie neurologique, neuromusculaire ou musculaire	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Neuropathie périphérique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Coronaropathie instable, asthme	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Histoire familiale d'hyperthermie maligne	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Difficulté prévue d'intubation et de ventilation	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Estomac plein	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Allergie connue ou suspectée à l'un ou l'autre des médicaments de l'étude	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Obstruction mécanique des voies digestives et urinaires	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Glaucome à angle ouvert	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Patient présentant des risques de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Prise de médicaments ayant une influence connue sur la fonction neuromusculaire, notamment les aminosides, les anticonvulsivants et les corticostéroïdes	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Femme enceinte ou allaitante	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Non affiliation à un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Un seul « OUI » exclut le patient.

Nom de l'investigateur

Signature de l'investigateur

ESSAI NEODEC

FAX D'INCLUSION

A FAXER AU 2 62 98

Je soussigné(e) Docteur _____ déclare inclure le patient :

Nom : |_|_|_| (2 premières lettres)

Prénom : |_| (première lettre)

Date de naissance : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_| (jour/mois/année)

Vérification de l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion

Consentement libre et éclairé signé

Date de la chirurgie : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_| (jour/mois/année)

Date : _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _	Signature de l'investigateur :
Nom de l'investigateur : _ _ _ _ _ _ _ _ _	

Si problème, contacter l'URC au 2 25 44 ou 2 21 77 ou 2 20 12

NE PAS REMPLIR
(Partie réservée à l'URC)

N° de patient (suivi) : |_|_|_|_|_|

N° de patient (rando) : |_|_|_|_|_|

INCLUSION 1/2

Date de la visite d'inclusion : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Date de signature du consentement : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Initiales du nom : |_|_|

Initiale du prénom : |_|

Date de naissance : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| Sexe : Masculin Féminin

Droitier Gaucher

Poids : |_|_|_|_|, |_|kg

Taille : |_|_|_|_|cm

IMC : |_|_|

ASA : |_|

Signes vitaux :

Pression artérielle (mmHg) : |_|_|_|_|/|_|_|_|

Pouls : |_|_|

Température corporelle : |_|_|, |_|°C

Renseignements sur la chirurgie :

Type de chirurgie : _____

Date de chirurgie : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

ANESTHESIE

Date de la chirurgie : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Début de l'acte : |_|_|h|_|_|min

Position de l'électrode : Droite Gauche

Décurarisation :

Pouls maxi : |_|_|_|_|

Pouls mini : |_|_|_|_|

T0 (heure d'injection de néostigmine ou premier TdQ \geq 40 %) : |_|_|h|_|_|min

T	TdQ (%)	Pouls	PA (mmHg)	Température corporelle	BIS	Sévoflurane (%)	Atropine (mg/kg)
T0							
+ 1 min							
+ 2 min							
+ 3 min							
+ 4 min							
+ 5 min							
+ 6 min							
+ 7 min							
+ 8 min							
+ 9 min							
+ 10 min							
+ 11 min							
+ 12 min							
+ 13 min							
+ 14 min							
+ 15 min							
+ 20 min							
+ 25 min							
+ 30 min							
+ 35 min							

Paraphe de l'investigateur

Signature de l'investigateur

T	TdQ (%)	Pouls	PA (mmHg)	Température corporelle	BIS	Sévoflurane (%)	Atropine (mg/kg)
+ 40 min							
+ 45 min							
+ 50 min							
+ 55 min							
+ 60 min							
+ 65 min							
+ 70 min							
+ 75 min							
+ 80 min							
+ 85 min							
+ 90 min							
+ 95 min							
+ 100 min							
+ 105 min							
+ 110 min							
+ 115 min							
+ 120 min							
+ 125 min							
+ 130 min							
+ 135 min							

Extubation :

Tfinal (heure d'extubation ou TdQ \geq 100 %) : |__|__|h|__|__|min

Durée de chirurgie : |__|__|h|__|__|min

<i>Paraphe de l'investigateur</i>	<i>Signature de l'investigateur</i>
-----------------------------------	-------------------------------------

SUIVI

Sortie de SSPI :

➤ Heure : |_|_|h|_|_|min

Pression artérielle (mmHg) : |_|_|_|/|_|_|_|

Pouls : |_|_|

Température corporelle : |_|_|, |_|°C

Suivi :

➤ **Sortie SSPI + 6h :** |_|_|h|_|_|min

Pression artérielle (mmHg) : |_|_|_|/|_|_|_|

Pouls : |_|_|

Température corporelle : |_|_|, |_|°C

➤ **Sortie SSPI + 12h :** |_|_|h|_|_|min

Pression artérielle (mmHg) : |_|_|_|/|_|_|_|

Pouls : |_|_|

Température corporelle : |_|_|, |_|°C

➤ **Sortie SSPI + 24h :** |_|_|h|_|_|min

Pression artérielle (mmHg) : |_|_|_|/|_|_|_|

Pouls : |_|_|

Température corporelle : |_|_|, |_|°C

➤ **Sortie SSPI + 48h :** |_|_|h|_|_|min

Pression artérielle (mmHg) : |_|_|_|/|_|_|_|

Pouls : |_|_|

Température corporelle : |_|_|, |_|°C

Si sortie du patient avant 48h :

Heure de sortie: |_|_|h|_|_|min

Date de sortie: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

EVENEMENTS INDESIRABLES 1/2

Evènement indésirable n°1

Nature de l'évènement : _____

Date de survenue : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Résolu

↳ Durée si < 24h : |_|_|h|_|_|min

↳ Si > 24h,

date de disparition : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

↳ Séquelles : NON OUI

Si oui, préciser : _____

Non résolu

Intensité : |_| (1 = Légère ; 2 = Modérée ; 3 = Sévère)

Imputabilité au traitement : |_| (0 = paraissant exclue ; 1 = douteuse ; 2 = probable ; 9 = non évaluable)

Traitement symptomatique : NON OUI

Si oui, préciser dans la partie « Traitements concomitants »

Autres étiologies envisagées : NON OUI, Préciser : _____

Evènement indésirable n°2

Nature de l'évènement : _____

Date de survenue : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Résolu

↳ Durée si < 24h : |_|_|h|_|_|min

↳ Si > 24h,

date de disparition : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

↳ Séquelles : NON OUI

Si oui, préciser : _____

Non résolu

Intensité : |_| (1 = Légère ; 2 = Modérée ; 3 = Sévère)

Imputabilité au traitement : |_| (0 = paraissant exclue ; 1 = douteuse ; 2 = probable ; 9 = non évaluable)

Traitement symptomatique : NON OUI

Si oui, préciser dans la partie « Traitements concomitants »

Autres étiologies envisagées : NON OUI, Préciser : _____

EVENEMENTS INDESIRABLES 2/2

Evènement indésirable n°3

Nature de l'évènement : _____

Date de survenue : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Résolu

↳ Durée si < 24h : |_|_|h|_|_|min

↳ Si > 24h,

date de disparition : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

↳ Séquelles : NON OUI

Si oui, préciser : _____

Non résolu

Intensité : |_| (1 = Légère ; 2 = Modérée ; 3 = Sévère)

Imputabilité au traitement : |_| (0 = paraissant exclue ; 1 = douteuse ; 2 = probable ; 9 = non évaluable)

Traitement symptomatique : NON OUI

Si oui, préciser dans la partie « Traitements concomitants »

Autres étiologies envisagées : NON OUI, Préciser : _____

Evènement indésirable n°4

Nature de l'évènement : _____

Date de survenue : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Résolu

↳ Durée si < 24h : |_|_|h|_|_|min

↳ Si > 24h,

date de disparition : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

↳ Séquelles : NON OUI

Si oui, préciser : _____

Non résolu

Intensité : |_| (1 = Légère ; 2 = Modérée ; 3 = Sévère)

Imputabilité au traitement : |_| (0 = paraissant exclue ; 1 = douteuse ; 2 = probable ; 9 = non évaluable)

Traitement symptomatique : NON OUI

Si oui, préciser dans la partie « Traitements concomitants »

Autres étiologies envisagées : NON OUI, Préciser : _____

FIN D'ETUDE

Fin prévue

Arrêt prématuré

Raison : _____ (1) Retrait de consentement
(2) Complication rendant impossible le recueil du TdQ
(3) Inefficacité

*Signature de l'investigateur validant
l'ensemble du CRF*

Table des illustrations

Figures

Figure 1: Flowchart	19
Figure 2: comparaison des temps de décurarisation pour les différentes doses de néostigmine et atropine.....	24

Tableaux

Tableau 1 : données démographiques	20
Tableau 2 : position de l'électrode	20
Tableau 3 : rapport de TdQ initial en pourcentage	21
Tableau 4 : durée d'action du cisatracurium en minute	21
Tableau 5 : fraction expirée de sévoflurane à T0 en pourcentage	22
Tableau 6 : TdQ à l'injection de néostigmine	22
Tableau 7 : délai en minute pour passer d'un rapport de TdQ 40% à 90% et 100% après administration de néostigmine ou placebo	23
Tableau 8 : pourcentage de patients atteignant un rapport de TdQ à 90% et 100% en moins de 5 et 10 minutes	23
Tableau 9 : pourcentage moyen d'augmentation maximale de la fréquence cardiaque après injection de chaque dose de néostigmine/atropine	26
Tableau 10 : pourcentage moyen de diminution maximale de la fréquence cardiaque après injection de chaque dose de néostigmine/atropine	26
Tableau 11 : variation du pouls chez les patients sous β bloquants	27
Tableau 12 : pourcentage moyen d'augmentation maximale de la pression artérielle systolique après injection de chaque dose de néostigmine/atropine	28
Tableau 12 bis : pourcentage moyen d'augmentation maximale de la pression artérielle diastolique après injection de chaque dose de néostigmine/atropine	28
Tableau 13 : variation positive maximale du BIS en valeur absolue dans les dix premières minutes après injection du mélange néostigmine/atropine	28

Annexes

Annexe 1 : Profil neuromusculaire des muscles orbiculaire de l'œil, sourcilier, adducteur du pouce et adducteur du larynx en réponse à une curarisation par du rocuronium [9]	52
Annexe 2 : Valeur diagnostique des différents tests cliniques d'évaluation de la curarisation résiduelle [10]	52
Annexe 3 : Description, fiabilité et pertinence des tests cliniques et neuromusculaires pour détecter une paralysie résiduelle [11]	53
Annexe 4 : Historique du seuil de TdQ, tests cliniques et neuromusculaires associés à chaque seuil de TdQ [11].....	54
Annexe 5 : Algorithme décisionnel de la décurarisation selon Plaud B et al. [11].....	55
Annexe 6: Probabilité de détection d'une faiblesse musculaire avec les différents modes de neurostimulation en fonction du rapport de TdQ [6].....	56
Annexe 7: Intervalle de temps en minute entre l'injection de la néostigmine ou placebo (TdQ \geq 40% ou 60%) et l'obtention d'un rapport TdQ à 90% ou 100% pour trois doses de néostigmine, atropine ou placebo [26]	56
Annexe 8: Incidence du bloc neuromusculaire résiduel (2000-2008) [38]	57
Annexe 9: Répercussion pharyngée des faibles degrés de curarisation résiduelle.[13].....	57
Annexe 10: Répercussion des faibles degrés de curarisation résiduelle sur les volumes des voies aériennes supérieures [16]	58
Annexe 11: Corrélation entre signes cliniques de curarisation résiduelle et rapport de TdQ à l'adducteur du pouce [3].....	59
Annexe 12: Principes fondamentaux pour la gestion du bloc neuromusculaire [10].....	59
Annexe 13 : Article déposé dans Anesthesia Analgesia	62
Annexe 14 : CRF	78

NOM : BATY-PREAULT **PRENOM :** Alice. - Sous sévoflurane une dose réduite de néostigmine peut antagoniser de faibles niveaux de curarisation résiduelle.

RESUME

L'incidence de la curarisation résiduelle (CR) en SSPI est sous estimée et dangereuse. De faibles doses de néostigmine (10-20 µg/kg) sont efficaces pour antagoniser de faibles niveaux de CR (rapport du Train de Quatre (TdQ \geq 40%) sous anesthésie entretenue au propofol [26].

Le but de cette étude est donc de déterminer **sous sévoflurane** la dose de néostigmine nécessaire pour antagoniser une CR correspondant à un rapport de TdQ = 40%, seuil pour lequel les 4 réponses visuelles au TdQ paraissent identiques.

60 patients ont été inclus et répartis aléatoirement en 4 groupes : néostigmine 40, 20, 10 µg/kg ou placebo associé respectivement à l'atropine 20, 10, 5 µg/kg ou placebo. Dès l'obtention d'un rapport de TdQ \geq 40%, le mélange néostigmine/atropine était injecté en double aveugle.

Sous anesthésie au sévoflurane, une dose de 20 µg/kg de néostigmine est aussi efficace que 40 µg/kg pour de faibles niveaux de CR et permet de récupérer un rapport de TdQ \geq 100% en moins de 11 min.

Les temps de récupération constatés sous sévoflurane sont identiques à ceux sous propofol pour les doses de 20 et 40 µg/kg de néostigmine.

MOTS-CLES

Curarisation résiduelle, incidences, complications, décurarisation, monitoring, néostigmine, atropine, sévoflurane, $40\% \leq \text{TdQ} \leq 100\%$, effet « curare like », tachycardie, bradycardie.