

Antagonisation du bloc neuromusculaire profond chez le sujet obèse : évaluation de l'efficacité du Sugammadex à dose calculée selon le poids idéal ou le poids réel.

Amélie Lemoine

▶ **To cite this version:**

Amélie Lemoine. Antagonisation du bloc neuromusculaire profond chez le sujet obèse : évaluation de l'efficacité du Sugammadex à dose calculée selon le poids idéal ou le poids réel.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01733733

HAL Id: hal-01733733
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733733

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Amélie LEMOINE

Le 27 septembre 2012

Antagonisation du bloc neuromusculaire profond chez le sujet obèse : évaluation de l'efficacité du Sugammadex à dose calculée selon le poids idéal ou le poids réel.

Examinateurs de la thèse :

M. Claude MEISTELMAN	Professeur	Président
M. Hervé BOUAZIZ	Professeur	Juge
M. Laurent BRUNAUD	Professeur	Juge
M. Thomas FUCHS-BUDER	Professeur	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :	
- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
Assesseurs Relations Internationales	**Professeur Jacques HUBERT**

DOYENS HONORAIRES

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

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

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

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER
2ème sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

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

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

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

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

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

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

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

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

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteur Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteur Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER
40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

REMERCIEMENTS

A notre Président de Jury,

M. Claude MEISTELMAN,

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale.

Vous nous faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Votre enseignement et votre accessibilité permanente sont le plus illustre exemple de la notion de compagnonnage.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage de notre reconnaissance et de notre plus grand respect.

A notre Juge,

M. Hervé BOUAZIZ,

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale.

Nous avons été séduits par l'étendue de vos connaissances et par vos qualités pédagogiques.

Nous sommes heureux et honorés d'intégrer bientôt votre équipe et souhaitons nous montrer digne de la confiance que vous nous accordez.

Veuillez trouver ici le témoignage d'un profond respect.

A notre Juge,

M. Laurent BRUNAUD,

Professeur de Chirurgie Générale.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail de thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce manuscrit.

Nous tenons à vous faire part ici de notre sincère respect et de notre reconnaissance.

A notre Juge et Directeur de Thèse,

M. Thomas FUCHS-BUDER,

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale.

Nous avons apprécié votre rigueur, votre dynamisme et votre disponibilité à toute épreuve.

Vos conseils et corrections ont été précieux tout au long de ce travail.

Nous vous prions de trouver ici l'assurance de notre plus vive reconnaissance.

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

Monsieur le Pr D. LONGROIS,

Monsieur le Pr PM. MERTES,

Monsieur le Pr G. AUDIBERT,

Madame le Pr MR. LOSSER,

A l'équipe du CEG :

Merci aux Drs Chastel, Robaux, Gervais, Mekler, Burdin et Una de m'avoir transmis le virus de l'ALR. Aux IADES et aux filles de salle pour leur efficacité plus que légendaire et la bonne humeur qui règne dans ce bloc.

A l'équipe de réa chir :

Merci à Claire pour m'avoir enseigné la rigueur, la précision épistolaire qui parfois m'échappait et je pense m'échappe toujours un peu, à Jean et Pascal pour leur encadrement bienveillant et à Sébastien pour sa disponibilité et ses cours de baby foot.

A l'équipe de CGU :

Merci de m'avoir former à la thoracique et au célèbre "soulève, pousse, tourne" des Carlens.

A l'équipe de la mat :

Les péris, les réinjections et autres césariennes nocturnes sont le privilège des initiés…

Mes proches, mes amis,

A ma "mamie"

Pour ton regard bienveillant posé sur moi dans les moments difficiles comme dans les bons moments. A ton soutien indéfectible, tes thés pour me réconforter et tes gâteaux tellement bons. Je souhaite t'avoir encore à mes côtés pendant de longues années. Ce travail t'est dédié.

A papi et romain

Vous êtes partis trop tôt. Vous êtes dans mon cœur et me donnez la force d'avancer.

A la "famille Desaulx"

La vie n'a pas toujours été facile pour vous mais je vous souhaite sincèrement tout le bonheur et la sérénité que vous méritez. Que les "loustics" continuent à bien grandir. Je serai toujours là pour vous même si parfois nous avons des différences et des incompréhensions.

A Geoffrey

Merci d'être à mes côtés... A ton soutien sans faille...

A Brigitte, Gérard, Mémé et Chanel

Merci de m'avoir accueilli avec autant de gentillesse. Les WE forbachois sont toujours délicieux. J'aime passer du temps à vos côtés. Que votre retraite soit douce et agréable. Merci pour tout.

A ma sœurette Lydie

Que ton métier est difficile. J'admire ton engagement et ta force de conviction même si parfois c'est dur. Ton rêve de "chirurgien" est proche. Qui sait un jour, j'en-

dormirai peut être tes patients.... Tu ne pourras ainsi plus dire que les anesthésistes ne servent à rien...

A la Blot Blot Team

Merci les filles pour nos séances de sport entremêlées de potins et papotages en tout genre. Aux incroyables macarons et cupcakes de Caro : la reine de la pâtisserie. A Christelle : ma dentiste préférée. A Sophie : "la super maman" et notre conscience morale.

A la fine équipe nancéenne

J'ai eu le plaisir de vous rencontrer grâce à Geoffrey. Les soirées en votre compagnie sont toujours délicieuses et animées... Camille : une super maman, Caro S : une autre super super maman, Céline : désormais messine, Jérémie, Jean-Marc, Jean, Alex et François. Que vos petites familles respectives continuent leur sereine expansion et pour les autres, mariage ou bébé à l'horizon, qui sait....

Aux gaziers et compagnie...

Sébastien, Rémi, Marcus, Jean Ro, les Stéphanies, Julian, MP, Cécile et Chacha.
A nos petites bouffes ensemble, vos histoires et péripéties toujours drôles. Nous partageons plus qu'une spécialité ensemble.

A mes co-internes

Zodac, Nouria, Elodie et Kevin. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés dans la joie et la bonne humeur. Une spéciale dédicace à la consciencieuse Valérie : co-interne et binôme de choc sans qui ce travail, parfois laborieux, n'aurait pu aboutir aussi vite.

A Florence Vial

Merci de m'avoir tendu la main quand je t'ai sollicitée. A toutes ces gardes à la mat pour payer mes Louboutin tant convoitées…

A Fred, Caro, Manu, Henri, Delphine, Aristide, Thierry et Philippe

Vous m'avez encadrée quand j'étais un petit bébé de l'anesthésie, soutenue et redonné confiance quand il le fallait.

Et pour finir à Jean-Christophe, Pascal, David, Laurent, Michel et Julien

Grâce à vos conseils et votre soutien inébranlable, vous m'avez donné la foi en cette si belle spécialité. Je vous dois ma réussite….

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Abréviations utilisées

AIVOC : Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration

BIS : Index BiSpectral

CAM : Concentration Alvéolaire Minimale

CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle

DE95 : Dose Efficace 95%

DBS : Stimulation en Double Burst

DE95 : HTA : Hypertension Artérielle

Hz : Hertz

IMC : Indice de Masse Corporel

ms : milliseconde

mV : milliVolt

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEP : Pression Expiratoire Positive

PTC : Compte Post-Tétanique

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

Td4 ou TOF : Train de Quatre - Train of Four

VC : Volume Contrôlé

VPC : Ventilation en Pression Contrôlée

Table des matières

1 Introduction **1**

2 Généralités **2**

2.1 Physiologie de la plaque motrice 2

2.1.1 La jonction neuromusculaire 2

2.1.2 Du potentiel d'action à la contraction 3

2.2 La Succinylcholine 5

2.2.1 Mode d'action 5

2.2.2 Pharmacodynamie 6

2.3 Les curares non dépolarisants 6

2.3.1 Mode d'action 6

2.3.2 Pharmacodynamie 7

2.4 Effets sur les différents groupes musculaires 10

2.4.1 Mécanismes de résistance 10

2.4.2 Problématique lors de l'induction anesthésique 11

2.4.3 Problématique de la curarisation peropératoire 11

2.4.4 Problématique de la décurarisation en fin d'intervention 12

3 Le monitorage de la curarisation **13**

3.1 Intérêt du monitorage 13

3.2 Principes du monitorage de la curarisation 14
3.3 Les types de stimulation 15
3.3.1 Le simple twitch 15
3.3.2 Le train de quatre (Td4) 16
3.3.3 La stimulation tétanique 17
3.3.4 Le compte post-tétanique 18
3.3.5 La stimulation en double burst 19
3.4 Evaluation de la réponse provoquée 19
3.4.1 Technique qualitative 20
3.4.2 Techniques quantitatives 20
3.5 Gestion en pratique clinique 23
3.5.1 Induction de l'anesthésie 23
3.5.2 Curarisation peropératoire 24
3.5.3 Décurarisation en fin d'intervention 25

4 Antagonisation de la curarisation **27**
4.1 La curarisation résiduelle 27
4.1.1 Définition 27
4.1.2 Diagnostic 28
4.1.3 Fréquence de survenue 29
4.1.4 Morbidité 31
4.2 Antagonisation médicamenteuse 32
4.2.1 La Néostigmine 33
4.2.2 Le Sugammadex 36

5 Anesthésie pour chirurgie bariatrique **39**
5.1 Définition 39

5.2 Incidence 40
5.3 Physiopathologie de l'obésité 41
5.3.1 Les troubles cardiovasculaires 41
5.3.2 Les troubles respiratoires 44
5.3.3 Les troubles gastro-intestinaux et métaboliques 46
5.4 Particularités pharmacologiques liées à l'obésité 46
5.4.1 Modifications pharmacocinétiques 46
5.4.2 Implications pour les curares et leurs antagonistes 48
5.5 Traitement chirurgical de l'obésité 49
5.5.1 Les indications 49
5.5.2 Les différentes techniques 50
5.5.3 Impacts de la chirurgie bariatrique 52
5.5.4 Problématique 54
5.6 Stratégie anesthésique en chirurgie bariatrique 55
5.6.1 La place des curares en chirurgie bariatrique 55
5.6.2 Antagonisation des curares en chirurgie bariatrique 55

6 Matériel et méthode **57**

6.1 Buts de l'étude 57
6.1.1 Le sugammadex en chirurgie bariatrique 57
6.1.2 Impératifs qualitatifs du bloc neuromusculaire 58
6.1.3 Objectifs de la recherche 59
6.1.4 Critères d'évaluation 59
6.2 Type d'étude 60
6.3 Population étudiée 61
6.3.1 Critères d'inclusion 61
6.3.2 Critères d'exclusion 62

6.3.3 Modalités de recrutement 62
6.3.4 Les recommandations HAS en chirurgie bariatrique 62
6.4 Méthode 63
6.4.1 Protocole d'anesthésie 63
6.4.2 Les conditions chirurgicales 65
6.4.3 Monitorage neuromusculaire 65
6.4.4 Données recueillies 67
6.5 Analyse statistique 69
6.5.1 Critères de jugement principal et secondaire 69
6.5.2 Nombre prévu de personnes à inclure 70

7 Résultats **71**
7.1 Données démographiques 71
7.2 Protocole anesthésique 72
7.3 Données chirurgicales 73
7.4 Données de la décurarisation 73

8 Discussion **76**
8.1 Analyse de la méthode 76
8.1.1 Justification du protocole anesthésique 76
8.1.2 Justification d'une étude d'équivalence 77
8.2 Analyse des résultats 78
8.3 Perspectives d'avenir 82

9 Conclusion **84**

Bibliographie **85**

Chapitre 1

Introduction

L'obésité est un désordre métabolique fréquent dans les sociétés occidentales dont l'incidence ne cesse d'augmenter. Les médecins anesthésistes-réanimateurs se retrouvent ainsi de plus en plus fréquemment confrontés au véritable challenge que représente la prise en charge périopératoire du patient obèse. Outre les modifications cardio-vasculaires, respiratoires ou métaboliques induites par l'obésité, se pose la problématique du poids dans le calcul de la dose des agents anesthésiques. L'obésité, en modifiant la composition des compartiments de l'organisme, la distribution et l'élimination, influence ainsi la pharmacocinétique des médicaments utilisés au cours de l'anesthésie. Il est donc impossible de définir une règle générale de prescription. Le calcul de la dose à administrer se fait, selon les molécules, sur le poids réel, le poids idéal, le poids de la masse maigre ou une valeur intermédiaire selon la classe pharmacologique et les caractéristiques propres de l'agent. Malheureusement, pour les agents récemment commercialisés comme le Sugammadex, les données de la littérature sur les modifications induites par l'obésité restent parcellaires et l'ajustement des posologies selon le poids n'est pas clairement défini.

Cette étude a donc pour but d'évaluer si la posologie du Sugammadex requise pour antagoniser rapidement un bloc neuromusculaire modéré doit se calculer selon le poids idéal ou selon le poids réel.

Chapitre 2

Généralités

La curarisation correspond à l'interruption pharmacologique et réversible de la transmission neuromusculaire. Le mode d'action des curares diffère selon qu'ils induisent ou non une dépolarisation de la membrane du myocyte.

2.1 Physiologie de la plaque motrice

La transmission neuromusculaire est un mécanisme physiologique complexe dans lequel l'influx nerveux d'un neurone moteur est transmis à un muscle strié squelettique. Le récepteur cholinergique nicotinique de la plaque motrice est le principal site d'action des curares.

2.1.1 La jonction neuromusculaire

Cette zone tampon est constituée de plusieurs éléments [1].

Le premier élément est un motoneurone dont le corps cellulaire est situé dans la corne ventrale de la moelle épinière. Le corps se prolonge par un axone dont le rôle est de transférer grâce à un signal électrique les informations jusqu'à la fente synaptique. Cet axone rentre en contact avec de nombreuses cellules musculaires et les rassemble en

unité motrice. Un même axone va innerver de 3 à 1000 fibres musculaires en fonction de la précision du mouvement que ce nerf commande, à l'opposé [2] une fibre musculaire ne sera innervée que par un seul axone.

La deuxième structure constituant cette jonction est la fente synaptique. C'est un espace étroit de 50 nanomètres localisé entre la terminaison axonale et la cellule musculaire. Elle contient les neurotransmetteurs ayant été libérés par les motoneurones et certaines enzymes permettant le catabolisme des substances présentes dans la synapse.

La troisième structure correspondant au myocyte présente au niveau de son espace post synaptique, les récepteurs transmembranaires à l'acétylcholine.

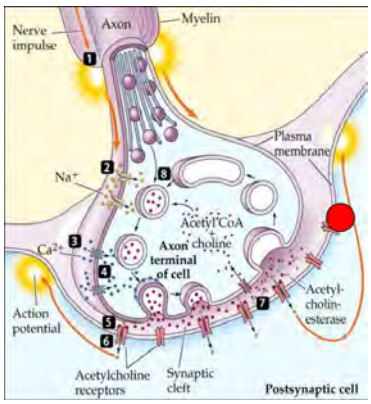


FIGURE ***2.1:*** *Anatomie d'une jonction neuromusculaire*

2.1.2 Du potentiel d'action à la contraction

Au départ il s'agit d'une commande issue du système nerveux central sous la forme d'un potentiel d'action se propageant le long de l'axone. Arrivé à l'extrémité des axones, ce potentiel d'action va activer des canaux ioniques calciques voltages dépendants entrainant un afflux massif de calcium à l'intérieur de l'extrémité distale du motoneurone. Il en découle la libération d'une quantité importante d'acétylcholine dans la fente synaptique. Les molécules d'acétylcholine vont alors rejoindre la zone post synaptique où elles vont

se fixer sur leur cible : le récepteur post synaptique (Figure 2.2). Il s'agit d'un récepteur transmembranaire cylindrique de type nicotinique enchâssée dans l'épaisseur de la membrane [3]. Il est composé de cinq sous unités. Les sous unités alpha sont les sites de fixation de l'acétylcholine.

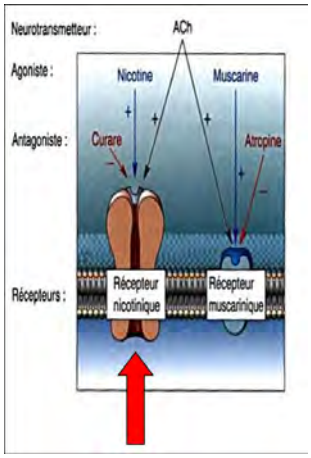


FIGURE *2.2:* *Récepteur cholinergique*

Une fois fixée, l'acétylcholine va entrainer un changement de conformation du récepteur et ouvrir les canaux ioniques intramembranaires. Cette ouverture va permettre l'entrée dans la cellule musculaire de sodium et de calcium et la sortie de potassium créant ainsi une dépolarisation de la cellule musculaire. Lorsque la valeur seuil de -50 mV est atteinte, les récepteurs post-jonctionnels, appelés canaux voltage dépendants, vont s'activer et permettre la propagation de ce potentiel le long de la membrane musculaire [3]. Au cours de son déplacement, le potentiel d'action va activer les canaux calciques voltage dépendants entrainant un afflux massif de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique vers le cytosol des cellules musculaires. Le calcium se fixe alors à la troponine. L'interaction entre ces deux molécules entraine la contraction de la myofibrille qu'elle constitue. Ce phénomène appelé couplage exitation-contraction se reproduit sur chaque myofibrille de chaque

sarcolemme. La répétition de ces petits événements répartis sur toute la plaque motrice entraine l'excitation de toutes les cellules de l'unité fonctionnelle créant une contraction synchronisée appelée fasciculation. La multiplication de ces fasciculations à l'ensemble du muscle génère la contraction musculaire [4].

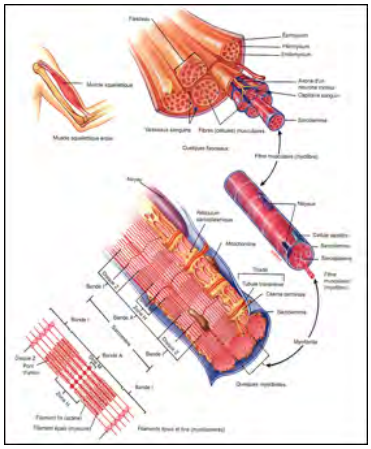


Figure 2.3: *Anatomie du muscle strié squelettique*

2.2 La Succinylcholine

Cette substance a été découverte en 1951, en assemblant deux molécules d'acétylcholine entre elles. Une nouvelle famille de curares était née, les curares dépolarisants dont la Succinylcholine est le seul représentant de nos jours.

2.2.1 Mode d'action

Constituée de deux molécules d'acétylcholine, la Succinylcholine se lie aux récepteurs nicotiniques de la plaque motrice. Comme l'acétylcholine, la liaison de la Succinylcholine au récepteur de la plaque motrice provoque l'ouverture des canaux ioniques, ce qui dépolarise la plaque motrice. Mais la différence réside dans la vitesse d'hydrolyse de ces

médiateurs. Alors que l'acétylcholine est hydrolysée rapidement dans la fente synaptique (en moins 1 ms), par l'acétylcholinestérase, la Succinylcholine est métabolisée beaucoup plus lentement par les cholinestérases plasmatiques également appelées pseudocholinestérases. La persistance de cet agent dépolarisant rend la fibre musculaire inexcitable et explique la paralysie. Une fois la Succinylcholine dégradée, le canal ionique pourra se fermer, la cellule musculaire se repolarisera et sera de nouveau excitable. C'est un agoniste non compétitif, donc la concentration d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire ne modifie pas la fixation de ce curare, le rendant donc non antagonisable. Pendant toute la phase de blocage, le canal ionique reste ouvert ce qui entraine une entrée intracellulaire de sodium, mais surtout une sortie extracellulaire de potassium responsable d'une élévation de la kaliémie de 0,5 à 1 mmol/l en moyenne.

2.2.2 Pharmacodynamie

Le bloc neuromusculaire s'installe en moins d'une minute au niveau des muscles adducteurs laryngés, procurant d'excellentes conditions d'intubation en un temps très court [5, 6]. Après une dose d'intubation, on note une récupération complète en moyenne en 9 minutes, avec des extrêmes allant de 6 à 13 minutes. Ces trois caractéristiques essentielles : délai d'installation bref, profondeur de la curarisation et durée d'action courte, expliquent pourquoi cette molécule, pourtant très ancienne, est encore très utilisée.

2.3 Les curares non dépolarisants

2.3.1 Mode d'action

Les curares non dépolarisants agissent de façon compétitive en se liant au même site d'action que l'acétylcholine au niveau des sous-unités alpha. Il suffit qu'une seule des deux sous-unités alpha soit occupée par une molécule de curare pour que le récepteur soit

bloqué. Cette interaction est compétitive, et il est donc possible de contrecarrer l'effet des curares non dépolarisants par un excès d'acétylcholine.

La présence de plus de récepteurs qu'il n'en faut pour atteindre le seuil d'apparition d'un potentiel d'action est dénommée marge de sécurité. Il faut qu'un grand nombre de récepteurs soient bloqués par un curare avant que n'apparaisse un bloc neuromusculaire. Au moins 75 % des récepteurs doivent être occupés par un curare non dépolarisant pour que la paralysie s'installe, le bloc ne devenant complet que pour une occupation d'environ 92 % des récepteurs [7].

Les terminaisons nerveuses présynaptiques portent des récepteurs nicotiniques cholinergiques. Le rôle de ces récepteurs serait d'exercer un rétrocontrôle positif et de mobiliser des vésicules d'acétylcholine présynaptiques pour que la libération du neurotransmetteur soit maintenue lors des stimulations à haute fréquence [8]. L'épuisement en présence de faibles doses de curare non dépolarisant serait lié au blocage de ces récepteurs présynaptiques.

2.3.2 Pharmacodynamie

- Le Mivacurium

Le Mivacurium est un curare d'action courte appartenant à la famille des benzylisoquinolines. Il est métabolisé au niveau plasmatique par des enzymes spécifiques, les pseudocholinestérases. Ceci explique sa courte durée d'action (environ 30 minutes) et son absence d'accumulation à l'état normal mais aussi la prolongation de sa durée d'action en cas de déficit enzymatique (qualitatif ou quantitatif). La vitesse de son métabolisme, et donc sa demi-vie, dépendent directement de l'activité des pseudocholinestérases. Le monitorage de la curarisation doit être systématique lors son l'utilisation, en raison d'une importante variabilité interindividuelle. Le temps d'installation du bloc neuromusculaire est de l'ordre de 2 minutes. L'antagonisation du Mivacurium par les anticholinestérasiques

n'est pas conseillée. En effet, la Néostigmine inhibe partiellement les pseudocholinestérases et entraine donc un allongement du bloc neuromusculaire [9].

- L'Atracurium

Apparu en 1981, l'Atracurium appartient à la famille des benzylisoquinolines. Ce curare de durée d'action intermédiaire (environ 40 minutes) présente comme principal avantage d'avoir une élimination via la voie de Hoffmann, c'est à dire par des estérases plasmatiques non spécifiques et différentes des pseudocholinestérases. Son métabolisme est une dégradation spontanée, conférant ainsi à ce produit une certaine prévisibilité. En effet, comme l'atracurium ne s'accumule pas, il n'y a pas d'allongement progressif de la durée d'action ni de l'index de récupération en cas de d'injections multiples ou de perfusion continue. Le bloc neuromusculaire est facilement antagonisable par les anticholinestérasiques. Il est à noter que les caractéristiques du milieu intérieur comme le pH et la température influent sur l'activité des estérases plasmatiques.

- Le Cisatracurium

Ce curare introduit en 1995, appartient à la famille des benzylisoquinolines, C'est en fait une forme purifiée d'Atracurium par sélection d'un des dix isomères constituant ce dernier. Ses caractéristiques sont proches de l'Atracurium et son avantage principal est son plus faible risque d'histaminolibération.

- Le Vécuronium

Il fait son apparition dés 1975. Le Vécuronium est un curare stéroïdien de durée d'action intermédiaire (environ 50 minutes) dont la structure dérive de celle du Pancuronium. Son métabolisme hépatique et son élimination rénale peuvent rendre son activité imprévisible. Le monitorage de la curarisation s'avérant alors particulièrement utile pour

guider les réinjections. Comme pour tous les curares stéroïdiens, le Vécuronium ne provoque pas ou peu d'histaminolibération et contrairement au Pancuronium, il n'a pas d'effet sympathomimétique. Le bloc neuromusculaire induit est facilement antagonisable par la Néostigmine et désormais par le Sugammadex. Le délai d'action est d'environ 4 minutes.

- Le Rocuronium

Découvert en 1988, le Rocuronium est un curare d'action intermédiaire, appartenant à la famille des aminostéroïdes. C'est un produit largement utilisé car il a une très grande rapidité d'action (moins de 90 secondes pour une dose de 1,2 mg/kg), permettant dans certains cas son utilisation à la place de la Succinylcholine. Les paramètres pharmacocinétiques et dynamiques du Rocuronium sont identiques à ceux du Vécuronium.

TYPES		DCI	DELAI	DUREE	METABOLISME	ELIMINATION
DEPOLARISANT		SUCCINYLCHOLINE	1	10-12	Pseudo-cholinestérase	Rénale
NON DEPOLARISANT	STEROIDE	VECURONIUM	2-3	45-75	Hépatique	Hépato-Rénale
		ROCURONIUM	1,5-2	45-75	Rénal	Hépato-Rénale
	BENZYLISOQUINOLEINE	ATRACURIUM	2-3	30-45	Voie Hoffmann	Rénale
		CISATRACURIUM	3-5	40-75	Voie Hoffmann	Rénale
		MIVACURIUM	2-3	15-20	Pseudo-cholinestérase	Rénale

Figure *2.4:* *Tableau récapitulatif des curares*

2.4 Effets sur les différents groupes musculaires

2.4.1 Mécanismes de résistance

Dans le corps humain, il existe plus de 600 muscles formés à partir de fibres musculaires regroupées en trois catégories :

Les fibres de type 1 ou fibre oxydative à contraction lente et résistante à la fatigue. Leur vascularisation est abondante ainsi que leur contenu en myoglobine et mitochondrie. Elles composent surtout les muscles posturaux.

Les fibres de type 2a ou fibre intermédiaire encore appelée fibre oxydative à contraction rapide et résistante à la fatigue, elles constituent principalement les muscles des jambes.

Les fibres de type 2b ou fibre glycolytique à contraction rapide et sensible à la fatigue. Leur métabolisme est anaérobie.

Chaque type de fibre présente une sensibilité différente vis-à-vis des curares. En effet le nombre de récepteur cholinergique au niveau de la plaque motrice est variable selon le type de fibre. Les fibres de type 1 possèdent moins de récepteur au niveau de la plaque motrice, ce qui les rend plus sensible aux curares. Les muscles de l'organisme sont constitués d'un mélange de ces trois types de fibres, les proportions étant variable en fonction du muscle et de son rôle dans le mouvement.

Chaque muscle de l'organisme va alors avoir une sensibilité différente aux curares avec comme conséquence une dose d'agent bloqueur, une rapidité d'action et une durée de curarisation variable. Cette variabilité est caractérisée par la Dose Efficace 95 % (DE 95). La DE 95 définit la dose entrainant une dépression de 95 % de l'amplitude de la réponse musculaire à l'adducteur du pouce après une stimulation électrique supra maximale unique.

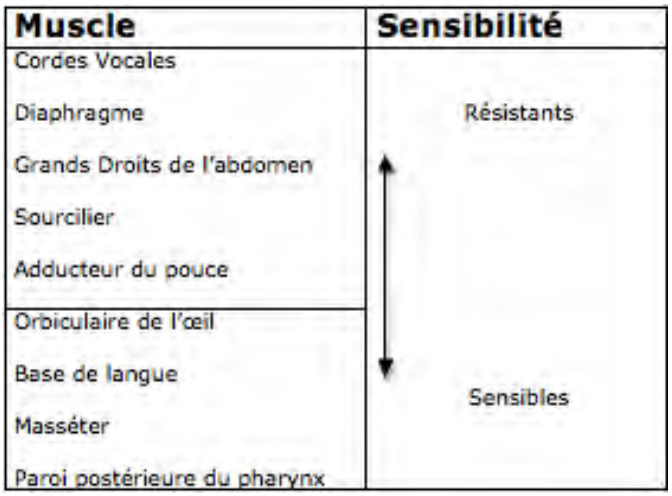


Figure 2.5: *Sensibilité musculaire aux curares*

2.4.2 Problématique lors de l'induction anesthésique

L'utilisation d'un curare lors de la phase d'induction anesthésique permet grâce au relâchement musculaire qu'il engendre une abduction et une immobilité des cordes vocales ce qui donne des conditions d'intubations trachéales idéales et met à l'abri de la majorité des traumatismes [10]. La dose de curares doit donc être suffisante pour assurer la paralysie des muscles laryngés et des muscles respiratoires. Les muscles respiratoires (dont le diaphragme), les muscles adducteurs laryngés et l'orbiculaire de l'œil sont environ deux fois plus résistants à l'effet des curares non dépolarisants que les muscles périphériques comme l'adducteur du pouce [11]. C'est pourquoi la dose de curare à injecter sera deux fois plus importante soit 2 fois la DE95.

2.4.3 Problématique de la curarisation peropératoire

Lorsque la chirurgie nécessite une curarisation, il convient d'évaluer le degré de relâchement pariétal requis. Le concept de qualité du bloc neuromusculaire découle de la sensibilité différente des groupes musculaires aux curares. Ainsi, le diaphragme est

plus résistant aux curares que les muscles abdominaux, eux-mêmes plus résistants que les muscles périphériques . En s'appuyant sur cette variabilité, il est donc possible de moduler la profondeur de la curarisation en l'adaptant au geste chirurgical et/ou au site d'intervention dans le but d'améliorer les conditions opératoires.

2.4.4 Problématique de la décurarisation en fin d'intervention

Les muscles respiratoires (dont le diaphragme), les muscles adducteurs laryngés (commandant l'ouverture des cordes vocales) sont plus résistants à l'effet des curares non dépolarisants que des muscles périphériques comme l'adducteur du pouce [12, 13]. C'est cette résistance qui explique la décurarisation plus rapide du diaphragme comparé à l'adducteur du pouce. Il a été aussi démontré que les muscles de la paroi abdominale étaient également résistants aux curares non dépolarisants et récupéraient plus rapidement que l'adducteur du pouce [14]. Par conséquence, quand la décurarisation de l'adducteur du pouce est débutée, on peut en déduire que le diaphragme ou les adducteurs laryngés sont significativement décurarisés. Il est alors aisé de comprendre que la reprise de la ventilation n'est pas un bon critère de décurarisation. Il est en effet possible d'observer une ventilation minute et un volume courant normal chez un patient intubé alors que les muscles périphériques sont encore significativement curarisés.

À l'inverse du diaphragme et des muscles adducteurs laryngés, les muscles des voies aériennes supérieures (assurant la déglutition et la perméabilité de ces voies) sont eux très sensibles aux curares. Il a été récemment démontré que les muscles impliqués dans la déglutition, tels ceux de la base de la langue ou du pharynx, se décurarisaient les plus tardivement. Ainsi, des troubles de la déglutition liés à une dysfonction pharyngée et un trouble de la coordination des muscles impliqués dans la déglutition sont retrouvés pour des niveaux de curarisation très faibles [15].

Chapitre 3

Le monitorage de la curarisation

3.1 Intérêt du monitorage

Devant le grand nombre de curares disponibles et les risques potentiels de complications liées à leur usage, le bénéfice du monitorage des agents bloqueurs ne fait désormais aucun doute.

Il permet de mesurer à chaque instant la profondeur du bloc moteur et guide le rythme des réinjections ou le débit d'administration continu du curare maintenant ainsi le relâchement musculaire au niveau souhaité. Ce point revêt une importance toute particulière en chirurgie viscérale, où le bloc neuromusculaire doit souvent être profond voire très profond.

Le monitorage de la curarisation règle aussi le problème posé par l'existence de variations interindividuelles. En effet si la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des curares ont été maintes fois étudiées permettant de connaître pour chaque molécule leur délai d'action et leur durée théorique, il existe une grande variabilité interindividuelle mise en évidence dés 1967 [16]. Dans cette étude (Figure 3.1), chez 100 patients recevant le même curare (d-tubocurarine) à dose identique, l'effet du curare était totalement imprévisible puisque certains présentaient une curarisation complète, alors que d'autres n'étaient

pas du tout curarisés.

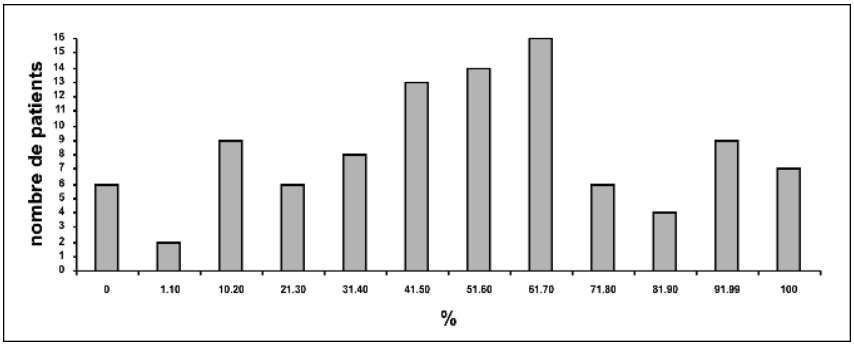


FIGURE ***3.1:*** *Variation inter-individuelle après injection d'un curare [16]*

De plus, le monitorage permet la prise en compte d'interactions comme les halogénés ou la température sur la relaxation musculaire [17].

Enfin, il faut pouvoir juger objectivement de la récupération du bloc neuromusculaire en fin d'intervention et adapter le cas échéant l'antagonisation de la curarisation. En effet, dépister une élimination partielle du curare est un élément fondamental dans la surveillance anesthésique car l'absence de décurarisation complète expose les patients aux risques majeurs de la curarisation résiduelle.

3.2 Principes du monitorage de la curarisation

Le monitorage de la curarisation repose sur l'évaluation du degré du bloc neuromusculaire au niveau de la jonction neuromusculaire. En pratique, on dépolarise un nerf moteur périphérique par un stimulus électrique et on étudie la réponse musculaire provoquée. Cette réponse dépend du degré du bloc neuromusculaire existant. On utilise trois sites de stimulations : le nerf ulnaire au niveau du poignet évaluant l'adducteur du pouce, le nerf tibial postérieur dont la stimulation provoque la flexion du gros orteil et la branche

temporale du nerf facial pour le muscle sourcilier ou l'orbiculaire de l'oeil.

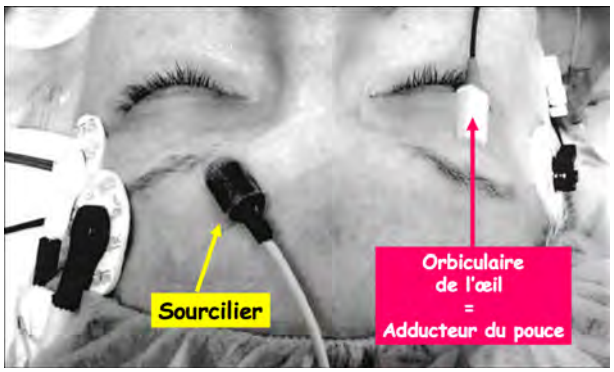


FIGURE ***3.2:*** *Les différents sites de stimulation de la branche temporale du nerf facial*

Il faut préciser que la stimulation du muscle sourcilier a longtemps été confondue avec celle de l'orbiculaire de l'oeil. Or, un travail démontre que la cinétique du sourcilier est parallèle à celle des muscles laryngés, diaphragmatiques et abdominaux alors que celle de l'orbiculaire de l'oeil est parallèle à celle des muscles périphériques et pharyngolaryngés [18]. Le sourcilier explorera donc les blocs neuromusculaires profonds nécessaires pour l'intubation orotrachéale et certaines chirurgies alors que le muscle orbiculaire de l'oeil discriminera les très faibles niveaux de curarisation. Ces deux muscles répondent à la stimulation de la branche temporale du nerf facial. Les électrodes sont placées sur son trajet, à la hauteur de l'arcade sourcilière pour le sourcilier et de la paupière pour l'orbiculaire de l'oeil.

3.3 Les types de stimulation

3.3.1 Le simple twitch

Ce mode de stimulation consiste à délivrer des stimulations supra maximales à une fréquence variant entre 1 Hz et 0,1 Hz. La fréquence optimale de stimulation pour parler

de simple twitch est de 0,1 Hz, temps nécessaire pour éviter une fatigabilité musculaire entre les stimulations.

Il faut impérativement obtenir un twitch de référence avant l'injection du curare car la surveillance va analyser la récupération de la force musculaire par rapport à la valeur de référence, c'est-à-dire celle avant curarisation. Cette technique de monitorage présente de nombreux inconvénients comme l'impossibilité d'analyser les faibles niveaux de curarisation. De manière isolée, le simple twitch n'a pas d'intérêt clinique mais est la base des deux monitorages les plus utilisés : le train de quatre et le compte post-tétanique.

3.3.2 Le train de quatre (Td4)

La stimulation se compose de quatre twitchs à la fréquence de 2 Hz. Chaque stimulus du Td4 provoque une contraction musculaire et la fatigue observée entre ces quatre contractions est la base de l'évaluation. Selon le curare utilisé, on distingue le bloc dépolarisant ou le bloc non dépolarisant.

- Le bloc dépolarisant

Lors d'un bloc dépolarisant, la dépression de la hauteur des quatre réponses est identique. Il n'y a qu'un seul curare entraînant ce bloc caractéristique : la Succinylcholine.

- Le bloc non dépolarisant

Lors d'un bloc non dépolarisant, la hauteur des réponses décroît progressivement avec l'installation du bloc. Ainsi, la quatrième réponse diminue, puis disparait la troisième, la seconde et enfin la première.

L'évaluation de la réponse au Td4 peut être clinique (tactile ou visuelle). Ainsi, une seule réponse au train de quatre signifie que la force musculaire est comprise entre 0 et 10 % de la valeur contrôle de précurarisation. La quatrième réponse réapparait quand la force

musculaire atteint au moins 25 % de la valeur contrôle. Cependant, l'estimation clinique ne permet pas la détection d'une fatigue musculaire de faible intensité correspondant à des rapports T4/T1 supérieurs à 40 % à l'adducteur du pouce [19].

L'évaluation de la réponse au Td4 peut être instrumentale. En effet, dés que les quatre réponses sont présentes, on peut réaliser le rapport du Td4 (ratio du Td4), en divisant l'amplitude de la quatrième réponse par celle de la première. Un rapport T4/T1 mesuré supérieur à 90 % signe l'absence de curarisation résiduelle [20]. On peut ainsi évaluer précisément le niveau d'une faible curarisation.

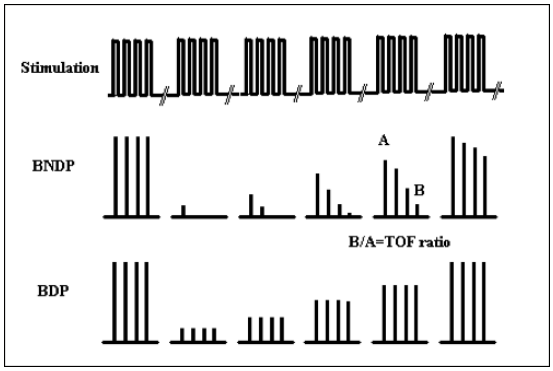


Figure ***3.3:*** *Stimulation par train de quatre*

3.3.3 La stimulation tétanique

La stimulation tétanique est un stimulus à fréquence élevée, généralement de 50Hz, appliqué pendant 5 secondes. En l'absence de curarisation, la réponse qui en découle est une contraction soutenue et douloureuse.

L'intérêt de cette stimulation tétanique réside dans le fait que la réponse au simple twitch après une stimulation tétanique est augmentée transitoirement pendant une durée d'environ 60 secondes. C'est la facilitation post tétanique. Elle est liée à la mobilisation des réserves d'acétylcholine pendant la stimulation tétanique. Le rapport acétylcholine/

curare se modifie en faveur du neurotransmetteur permettant d'obtenir une meilleure réponse musculaire. De manière isolée, la stimulation tétanique n'a pas d'intérêt clinique, elle est seulement à la base du compte post tétanique.

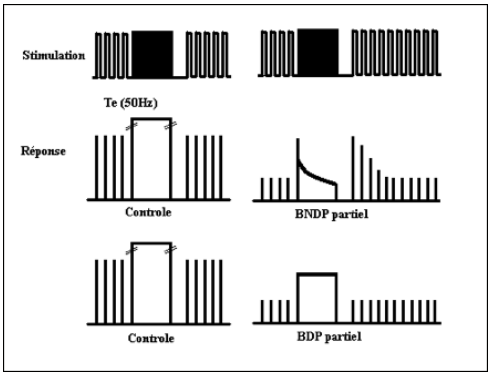


FIGURE ***3.4:*** *Stimulation tétanique à 50 Hz précédé et suivie du twitch à 0,1 Hz*

3.3.4 Le compte post-tétanique

Dans le compte post tétanique (PTC), on applique une stimulation tétanique pendant cinq seconde, suivie, après un intervalle libre de trois secondes, de dix twitchs à un hertz. Au cours des blocs non dépolarisants, après la stimulation tétanique, la réponse aux twitchs est transitoirement augmentée. C'est la facilitation post tétanique vue précédemment. Cette modalité de stimulation est particulièrement intéressante dans les blocs neuromusculaires profonds, lorsque les quatre réponses au Td4 ont disparu [21]. Pour un myorelaxant donné, le temps précédant le retour de la première réponse au Td4 lors d'un bloc neuromusculaire est corrélé au nombre de réponse au PTC. L'intérêt du PTC est donc de permettre un monitorage des blocs neuromusculaires profonds, mais il a l'inconvénient d'être douloureux et donc inutilisable chez les patients réveillés.

3.3.5 La stimulation en double burst

La stimulation en double burst (DBS) comporte deux stimulations tétaniques à 50 Hz, à 750 ms d'intervalle [22]. En l'absence de curarisation, la réponse au DBS consiste en deux contractions musculaires d'intensité identique. Ensuite, avec l'augmentation du degré de blocage de la jonction neuromusculaire, la deuxième réponse sera moins forte que la première, puis disparaîtra pour les blocs importants, avant que la première réponse ne disparaisse à son tour. Lorsqu'on utilise la surveillance visuelle ou tactile, le rapport entre les deux réponses en cas de bloc neuromusculaire est plus facile à apprécier que le rapport entre les quatre réponses au Td4. Cependant, elle reste imprécise pour l'évaluation des faibles niveaux de curarisation. Lorsque les deux réponses apparaissent identiques au toucher, on dit que le DBS est soutenu, correspondant à un TOF ratio (T4/T1) à environ 60 - 70 % [23]. Ce rapport signe un niveau de curarisation encore important.

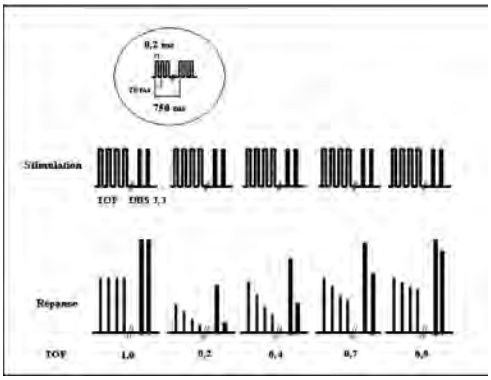


Figure 3.5: *Stimulation DBS comparée au TOF*

3.4 Evaluation de la réponse provoquée

La réponse musculaire peut être étudiée de deux manières différentes, soit par une technique dite qualitative, soit par des méthodes quantitatives.

3.4.1 Technique qualitative

- Evaluation visuelle

Cette technique présente comme avantage principal la simplicité : on compte le nombre de réponses. La méthode qualitative doit être utilisée en pratique clinique au moment de l'induction anesthésique pour déterminer le meilleur moment où l'intubation trachéale doit être réalisée et pendant l'entretien de l'anesthésie pour la surveillance peropératoire du niveau de curarisation mais en aucun cas pour l'analyse du niveau de décurarisation. En effet, elle fournit une évaluation imprécise du rapport entre les deux réponses du DBS ou entre la quatrième et la première réponse du Td4.

3.4.2 Techniques quantitatives

L'évaluation instrumentale permet de quantifier le rapport entre les réponses, ce qui constitue une avancée considérable pour détecter une curarisation résiduelle. Plusieurs méthodes de monitorage instrumental sont à notre disposition.

- La mécanomyographie

C'est la méthode de référence dans le monitorage de la curarisation. Elle utilise un transducteur de force (jauge de contrainte) fixé au niveau de la première phalange du pouce. Une précharge de 300 g est appliquée et la stimulation du nerf ulnaire provoque une contraction isométrique de l'adducteur du pouce. Un transducteur convertit la force contractile en un signal électrique qui est amplifié et visualisé sur un écran ou enregistré sur du papier. La mécanomyographie est une technique très fiable qui permet de mesurer directement la force musculaire, c'est d'ailleurs la référence en matière de monitorage de curarisation pour les travaux scientifiques [24, 25]. Malheureusement, on ne peut l'utiliser en routine clinique car la mise en place du système doit très précise et nécessite une immobilité totale du membre sous peine d'obtenir des résultats erronés. De plus, les appareils

de mesure sont extrêmement volumineux.

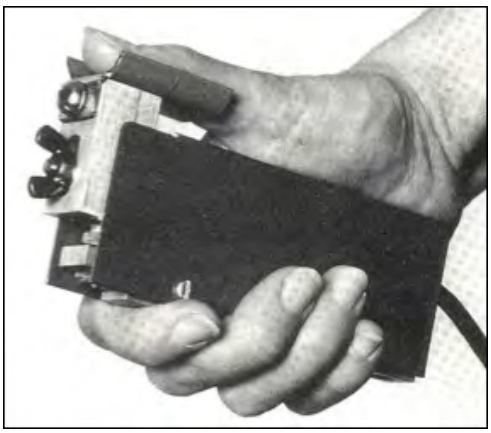


Figure *3.6:* *Enregistrement du twitch à l'aide d'une jauge de contrainte*

- L'électromyographie

Elle consiste à mesurer le potentiel d'action musculaire après stimulation d'un motoneurone. On observe quelques millisecondes après un courant de stimulation, un signal d'une durée d'environ 10 ms. L'aire sous la courbe calculée est bien corrélée à la force musculaire [26, 27]. Cette technique nécessite une calibration, une période de stabilisation du signal et est sensible à des facteurs externes comme la température ou le bistouri électrique. De plus il est difficile en électromyographie d'enregistrer avec certitude une réponse liée à la contraction d'un seul muscle, plusieurs muscles étant souvent impliqués en fonction de la position des électrodes. Lors de la décurarisation, la récupération électromyographique est plus rapide que celle de la force musculaire, le rapport T4/T1 pourrait atteindre 90 % alors qu'il n'est que de 60 % environ lors de l'enregistrement de la force musculaire avec le mécanomyographe [28]. Cette méthode est donc peu utilisée en routine.

- L'accéléromyographie

C'est la technique de référence au bloc opératoire en routine clinique. Effectivement, sa facilité de mise en place, sa précision et le faible encombrement des appareils de mesures sont ses principaux avantages.

Le principe de mesure repose sur la deuxième loi de Newton : Force = Masse X Accélération. Un capteur piézoélectrique est mis en place au niveau de l'articulation inter phalangienne du pouce. Le déplacement de ce capteur provoque une différence de potentiel proportionnel à l'accélération [29]. Or la force est proportionnelle à la masse et à l'accélération. La masse étant constante, l'accélération du pouce est proportionnelle à la force développée. La position du capteur doit rester en position neutre, c'est-à-dire qu'il est très sensible aux changements de positions. L'appareil mesure le train de quatre par cette méthode et moyennant un étalonnage avant l'injection du myorelaxant, il calcule le rapport T4/T1 à condition que quatre réponses soient présentes et que l'amplitude de T4 soit suffisante. Sinon l'appareil indique le nombre de réponses. Ce type d'appareil est donc l'outil idéal pour suivre la curarisation et surtout la décurarisation au bloc opératoire.



Figure *3.7:* *Accéléromètre (TOF-Watch S®)*

- La kinémyographie

Plus récemment, un nouveau système d'analyse est apparu. Le principe de mesure se rapproche de l'accéléromyographie à la différence que c'est le mouvement du doigt qui est mesuré plutôt que son accélération. Une pince en plastique est mise en place entre le pouce et l'index et elle contient un transducteur piézoélectrique qui mesure le rapprochement entre les deux extrémités du système. L'avantage est sa simplicité de mise en place et son faible encombrement puisque l'appareil de mesure est un module adaptable sur le scope de surveillance du malade. Seul le muscle adducteur du pouce peut être monitorer.

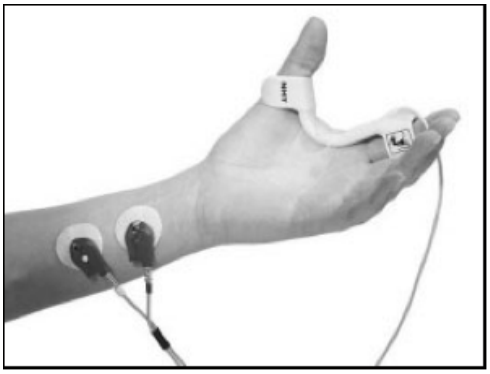


Figure *3.8:* *Pince Datex-Ohmeda*

3.5 Gestion en pratique clinique

3.5.1 Induction de l'anesthésie

L'utilisation d'un curare lors de l'induction permet une abduction complète et une immobilité des cordes vocales qui facilitent l'obtention de conditions d'intubation idéales et met à l'abri de la majorité des traumatismes. Ainsi, la SFAR, lors de la conférence de consensus sur la prise en charge des voies aériennes en anesthésie adulte, a souligné l'intérêt d'un curare pour obtenir des conditions d'intubation optimales [30].

Le délai optimale pour l'intubation après l'injection de curare non dépolarisant est déterminé au mieux par le monitorage de la curarisation au niveau du muscle sourcilier dont la sensibilité et la cinétique de curarisation sont semblables aux muscles laryngés. En l'absence de monitorage, un délai moyen de trois minutes permet dans la plupart des cas l'intubation orotrachéale dans de bonnes conditions, avec un curare non dépolarisant, à une posologie au moins égale à 2*DE 95. Toutefois, une étude a démontré que la durée de l'anesthésie avant l'injection de curare influençait l'intensité du bloc neuromusculaire [18]. Cela explique pourquoi 2 DE 95 (déterminées à partir d'études doses-réponses après plusieurs minutes d'anesthésie) ne permettent pas toujours d'obtenir, juste après l'induction, un relâchement musculaire des muscles laryngés facilitant ainsi l'intubation orotrachéale. C'est pourquoi, le monitorage est indispensable au cours de la phase d'induction car la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique ne permet pas au clinicien de prédire le meilleur moment pour intuber. Pour cela, une analyse visuelle du train de quatre est recommandée. Les experts considèrent qu'un abolition des quatre réponses au niveau du muscle sourcilier signe le moment où l'intubation peut être réalisée.

3.5.2 Curarisation peropératoire

En peropératoire la curarisation améliore les conditions chirurgicales. Son monitorage permet d'éviter le surdosage en curare et facilite l'adaptation des posologies de réinjection. Lors d'une intervention chirurgicale, le choix du type et du siège de stimulation est dépendant de la profondeur de la curarisation souhaitée. Quand une curarisation profonde est nécessaire (chirurgie abdominale, thoracique, gynécologique ou urologique), la disparition du train-de-quatre au niveau de l'adducteur du pouce ne met pas à l'abri du risque de toux ou d'extériorisation des viscères lié à l'absence de paralysie complète du diaphragme ou des muscles de la paroi abdominale. Dans cette situation, deux techniques de monitorage sont alors possibles.

Les réponses au compte post-tétanique peuvent être estimées visuellement ou tactilement à l'adducteur du pouce. Aucune réponse musculaire n'est observée : le bloc est très profond, il n'est pas nécessaire de réinjecter. Une à cinq contractions musculaires sont visibles à l'adducteur du pouce : le bloc est satisfaisant compatible avec la chirurgie. Plus de cinq contractions sont présentes : le bloc est alors insuffisant. Il faut soit administrer une nouvelle dose d'entretien, soit accélérer le débit de perfusion si l'entretien de la curarisation est assuré par une technique d'administration continue.

Le monitorage par train-de-quatre du nerf facial est une autre méthode simple de surveillance d'une curarisation profonde [31]. Les réponses contractiles du muscle sourcilier sont observées visuellement. La stimulation peut être répétée toutes les 10-12 secondes, ce qui n'est pas le cas avec le compte post-tétanique. Si aucune contraction n'est observée : le bloc est très profond, il peut être allégé. Une à deux contractions musculaires sont visibles : le bloc est profond, compatible avec une chirurgie abdominale majeure. Trois à quatre contractions sont observées : le bloc est alors insuffisant.

Quand une curarisation modérée est suffisante (type chirurgie orthopédique ou ORL), la paralysie du diaphragme n'est plus nécessaire. Le monitorage du muscle sourcilier n'est plus utile. Le monitorage par train de quatre appliqué au nerf cubital ou tibial antérieur est suffisant. La réponse visuelle ou tactile est observée au niveau de l'adducteur du pouce ou du fléchisseur du gros orteil. Si aucune contraction n'est observée : le bloc est trop profond, il n'est pas nécessaire de réinjecter. Quand une à trois contractions musculaires sont visibles : le bloc est satisfaisant et compatible avec la chirurgie.

3.5.3 Décurarisation en fin d'intervention

En fin d'intervention, le monitorage de la curarisation est indispensable pour éviter une curarisation résiduelle, source potentielle de complications postopératoires sévères.

Le monitorage doit être effectué sur un muscle dont la sensibilité aux curares est

forte et dont la cinétique de curarisation est lente. L'adducteur du pouce répond parfaitement à ce cahier des charges. Plusieurs travaux ont montré que ce muscle et la majorité des muscles périphériques comme les muscles pharyngolaryngés se décurarisaient plus lentement que les muscles adducteurs laryngés ou le diaphragme [12]. Ainsi, même après administration d'un curare de courte durée d'action comme le mivacurium, le délai pour récupérer 90 % de la hauteur initial du twitch est plus court de plus de 10 min sur les muscles laryngés par rapport à l'adducteur du pouce [32]. Ainsi, monitorer la décurarisation au niveau d'un site autre que l'adducteur du pouce entraîne obligatoirement une surestimation du niveau de décurarisation [18].

De plus, il est indispensable lors du monitorage instrumental de quantifier la ratio T4/T1. En effet, il est désormais admis que seul l'obtention d'un T4/T1 supérieur ou égal à 90 % met à l'abri de tout phénomène de curarisation résiduelle [20]. Or, les tests cliniques (tel le head-lift test) ou instrumentaux sans évaluation objective de la réponse (estimation visuelle ou tactile de la fatigue musculaire après Td4 ou DBS) ne permettent pas de détecter une curarisation résiduelle jusqu'à ce niveau.

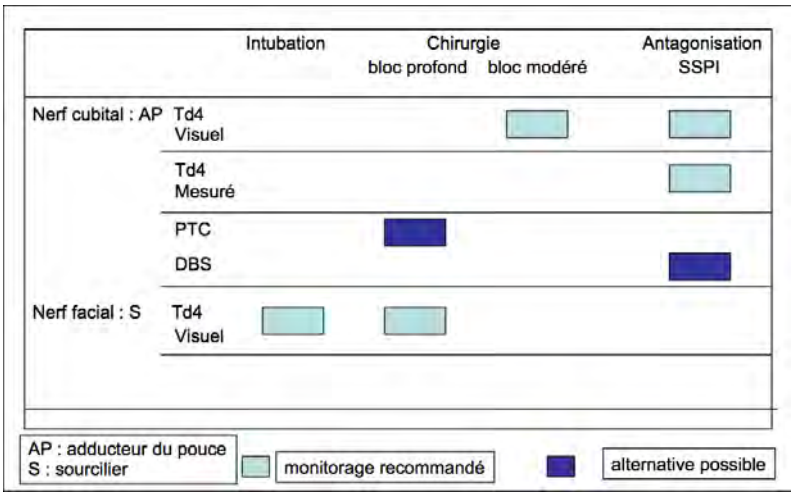


Figure *3.9:* *Sites et modes de stimulation recommandés en pratique clinique.*

Chapitre 4

Antagonisation de la curarisation

Nous avons aujourd'hui la certitude que la curarisation résiduelle est un facteur de risque indépendant de complications respiratoires postopératoires [33]. Par ailleurs, la décurarisation pharmacologique des curares en fin d'intervention est associée à une réduction de la mortalité à 24 heures [34]. Pourtant, la curarisation résiduelle est toujours présente en pratique clinique quotidienne.

4.1 La curarisation résiduelle

4.1.1 Définition

La curarisation résiduelle se définit comme un effet persistant des curares au niveau des muscles les plus sensibles et impliqués dans la perméabilité des voies aériennes supérieures : base de langue, paroi postérieure du pharynx et masséter. Ainsi pour éviter tout phénomène de curarisation résiduelle, seul le monitorage instrumental basé sur la mesure objective du rapport T4/T1 à l'adducteur du pouce doit être utilisé. Un rapport T4/T1 supérieur à 90 % doit être visé [35].

4.1.2 Diagnostic

Avant les années 1970, l'utilisation du monitorage neuromusculaire demeurait exceptionnelle. Le diagnostic de curarisation résiduelle reposait sur des critères cliniques s'avérant peu sensibles. La récupération d'une ventilation minute normale était alors considérée comme un bon critère de décurarisation. Au cours des années 1970, la ventilation minute est alors remise en question à la suite de descriptions cliniques démontrant que celle-ci peut être adéquate alors que persiste une fatigue des muscles pharyngés [36]. D'autres tests cliniques sont recherchés évaluant des groupes musculaires périphériques plus sensibles à l'action des curares que les muscles inspiratoires. La force de préhension de la main, la possibilité de maintenir la tête (head lift test), le bras ou la jambe surélevée du plan du lit pendant 5 secondes ou de résister à la traction d'une canule buccale étaient les examens les plus couramment utilisés. Malheureusement, appliqués dans le contexte du réveil anesthésique, ces tests, même sensibles, sont difficiles voire impossible à mettre en oeuvre.

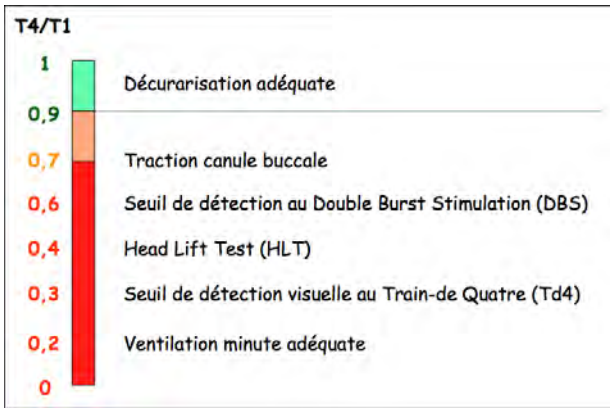


Figure 4.1: *Les différents tests cliniques*

Les tests cliniques peu sensibles sont abandonnés au profit du monitorage neuromusculaire. L'analyse du rapport entre la quatrième et la première réponse (T4/T1) au train de quatre (Td4) à l'adducteur du pouce devient, en pratique clinique, le meilleur moyen

pour quantifier les phénomènes de curarisation résiduelle. Il a été longtemps considéré qu'un train-de-quatre supérieur à 70 % mettait à l'abri de toute curarisation résiduelle. Mais plusieurs études récentes ont pu démontrer qu'il fallait obtenir un rapport T4/T1 égal ou supérieur à 90 % en raison de la sensibilité aux curares non dépolarisants des muscles des voies aériennes supérieures [15]. De plus, les curares ont un effet dépresseur sur la réponse ventilatoire à l'hypoxie, en raison de leur action au niveau des chémorécepteurs carotidiens [37]. Un rapport T4/T1 à l'adducteur du pouce au moins égal à 90 % garantit l'absence d'effet résiduel de la curarisation que ce soit au niveau de la perméabilité des voies aériennes ou de la réponse ventilatoire [20].

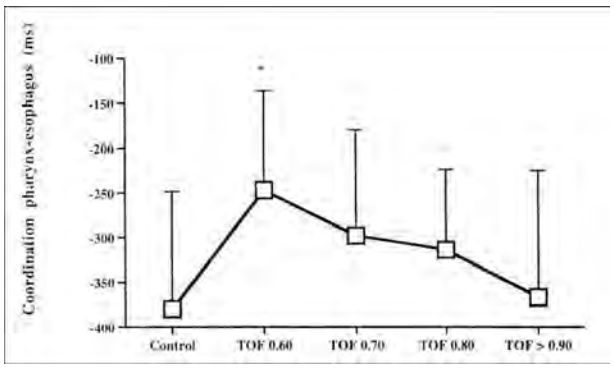


Figure ***4.2:*** *Incoordination pharyngo-laryngée à la déglutition [38]*

4.1.3 Fréquence de survenue

La problématique de la curarisation résiduelle a été posée dès 1979 [39]. Dans ce travail incluant 72 patients recevant des curares d'action prolongée (d-tubocurarine, gallamine et pancuronium), la curarisation résiduelle évaluée par le monitorage instrumental et définie à l'époque par un rapport T4/T1 $< 0{,}7$ était observée chez 42 % des patients, patients jugés cliniquement convenablement décurarisés.

Dans une étude observationnelle réalisée en 1995 et incluant 568 patients recevant

du vécuronium, 33 % d'entre eux présentaient une curarisation résiduelle (T4/T1 $<$ 0,7) à l'arrivée en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) [40]. Les auteurs pointaient du doigt de mauvaises pratiques. En effet, onze patients seulement sur 568 avaient été monitorés au bloc opératoire et un seul avait reçu de la Néostigmine. Debaene et al. ont démontré que deux heures après une seule injection d'un curare d'action intermédiaire (Atracurium, Vécuronium ou Rocuronium) pour l'intubation, la curarisation résiduelle, définie par un T4/ T1 $<$ 0,9, était encore présente chez 37 % des patients [41].

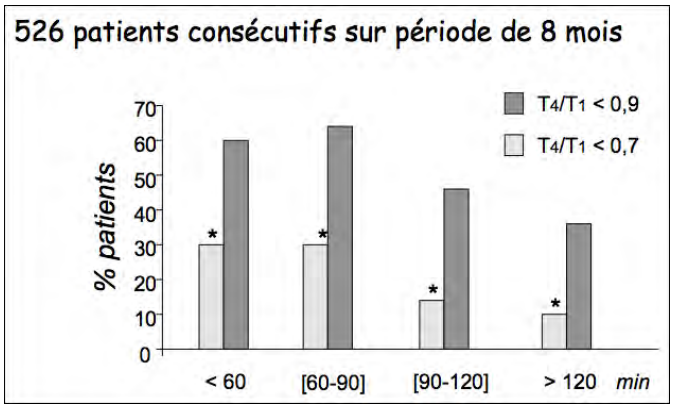


Figure 4.3: *Incidence de la curarisation résiduelle [41]*

Ces deux études démontrent que l'utilisation de curare d'action intermédiaire ne suffit pas à s'affranchir de la curarisation résiduelle post-opératoire et ainsi, l'importance de l'antagonisation quasi systématique des patients ayant reçu un agent bloqueur.

Enfin, une enquête de pratique sur l'utilisation en France des curares chez l'adulte en anesthésie réalisée en 2006 montrait que seulement 6 % des praticiens utilisaient systématiquement la Néostigmine, et 26 % fréquemment, pour l'antagonisation de la curarisation. Le monitorage de la curarisation était déclaré être utilisé dans 52 % et 74 % des administrations de curare en dose unique et en doses répétées, respectivement [42].

Taux d'utilisation d'un monitorage après curarisation					
	CHG (%)	CHU (%)	PSPH (%)	Privé (%)	Global (%)
Après dose unique	60	61	65	31	52
Après dose répétée	81	84	87	55	74

Figure 4.4: *Le défaut de recours au monitorage de la curarisation [42]*

Ainsi de nos jours, en l'absence de mesure préventive, la curarisation résiduelle est encore présente chez près d'un patient sur deux en période post-opératoire.

4.1.4 Morbidité

Le processus physiologique de déglutition est encore significativement altéré même pour des rapports T4/T1 $>$ 0,6 [38, 15]. Des niveaux aussi faibles de curarisation résiduelle multiplient le risque de fausses routes par 5 [15]. Il a été aussi démontré que lorsque la fonction diaphragmatique revient à la normale, il persiste encore une faiblesse importante et une incoordination de la musculature pharyngée responsable de la protection des voies aériennes supérieures [36]. Ainsi, la curarisation résiduelle peut venir se surajouter à la dysfonction pharyngée consécutive aux concentrations résiduelles sub-anesthésiques d'hypnotiques.

La présence d'une curarisation résiduelle est délétère car elle diminue aussi la réponse ventilatoire physiologique à l'hypoxémie présente au réveil chez plus d'un patient sur deux [43]. Pour un rapport T4/T1 à 0,7, l'adaptation de la ventilation minute est abaissée de 30 % par rapport à des sujets non curarisés.

Pris ensembles, les effets délétères de la curarisation résiduelle conduisent à favoriser la survenue de complications respiratoires postopératoires comme des apnées obstructives ou des inhalations par dysfonction pharyngolaryngée. En effet, dans une étude prospective

randomisée incluant 691 patients, Berg et al. montrent que l'incidence des complications pulmonaires postopératoires était significativement plus élevée en présence d'une curarisation résiduelle [33].

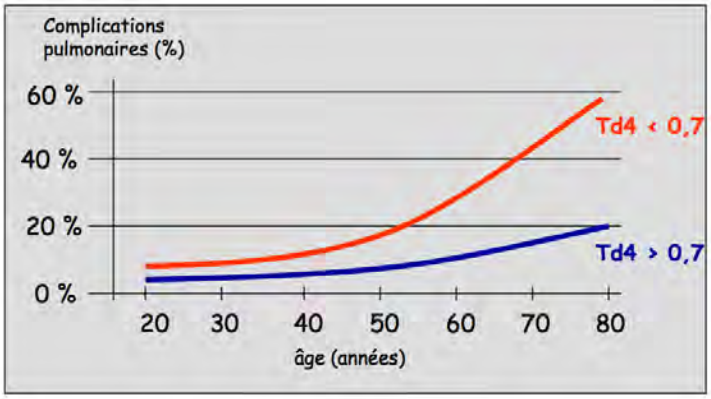


Figure 4.5: *Curarisation résiduelle et complications respiratoires [33]*

Plus récemment une étude cas-témoin est venue confirmer l'implication de la curarisation résiduelle dans la morbidité respiratoire postopératoire à court terme. Ainsi, les patients qui présentaient une complication respiratoire au cours des 15 premières minutes en SSPI étaient comparés à des patients indemnes de toute complication [44]. Une curarisation résiduelle était présente chez 90 % des patients du groupe complication respiratoire contre 10 % dans le groupe témoin.

4.2 Antagonisation médicamenteuse

La prévention de la curarisation résiduelle repose sur le monitorage peropératoire de la curarisation ainsi que sur l'utilisation large des antagonistes. Comme le montre l'étude de Baillard et al. le monitorage peropératoire de la curarisation est le facteur prédictif indépendant le plus important incitant à l'utilisation des antagonistes tel que la Néo-

stigmine. En systématisant le monitorage de la curarisation, ces auteurs ont pu observer une augmentation significative de l'utilisation de la Néostigmine et ont pu ainsi réduire l'incidence de la curarisation résiduelle de plus de 60 % à 5 % en quelques années [45].

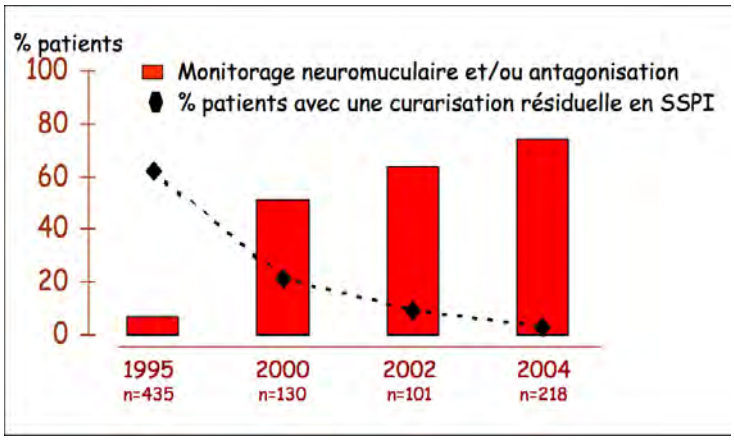


FIGURE 4.6: *Intérêt du monitorage neuromusculaire et de l'antagonisation [45]*

4.2.1 La Néostigmine

- Mécanisme d'action

La Néostigmine est le seul représentant disponible en France de la classe des inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase. Pour mémoire, l'acétylcholinestérase est l'enzyme permettant la dégradation de l'acétylcholine en choline et acétate dans la fente synaptique. Ainsi, par l'inhibition transitoire de l'acétylcholinestérase, la Néostigmine va alors entraîner une augmentation de la concentration de l'acétylcholine dans la fente synaptique mais également dans toutes les synapses du système nerveux parasympathique. Les curares non dépolarisants étant des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine, un excès d'acétylcholine (la molécule agoniste) dans la fente synaptique pourra, selon la loi d'action de masse, libérer ces récepteurs des curares non dépolarisants qui y sont fixés à la condition que le rapport des concentrations entre l'agoniste et l'antagoniste soit en

faveur de l'agoniste [46].

Les conséquences cliniques de ce mécanisme d'action sont doubles : d'une part, le délai d'action de la Néostigmine est d'autant plus lent (entre 5 à plus de 20 minutes) que le degré du bloc au moment de la décurarisation est important [47] et, d'autre part, la Néostigmine est inefficace pour décurariser un bloc profond car la concentration du curare non dépolarisant est encore trop importante par rapport à celle de l'acétylcholine. C'est pourquoi, l'administration de la Néostigmine ne peut être envisagée qu'à partir du moment où la décurarisation a spontanément débuté. Ainsi, Kirkegaard et al. démontrent que trente minutes après l'administration de la Néostigmine, un train-de-quatre supérieur à 0,9 n'a pas été obtenu chez tous les patients [48]. Ce résultat illustre une nouvelle fois que la Néostigmine ne peut garantir une décurarisation complète en trente minutes chez tous les patients. C'est pourquoi, la réalité de la décurarisation complète doit être absolument confirmée par un monitorage adapté.

- Pharmacologie

Le délai d'action de la Néostigmine est relativement rapide puisque son effet est maximal entre 7 et 11 minutes après l'injection. Sa demi-vie lors d'une administration intra veineuse est d'environ 1 heure. Le métabolisme de cette molécule se fait par glycuroconjugaison hépatique puis son élimination se fera essentiellement par voie rénale. La Néostigmine présente quelques contre indications comme l'allergie, la maladie de Parkinson ou l'asthme en période d'instabilité. Des effets indésirables à type nausées, hypersalivation, bradycardies, crampes abdominales ou fasciculations peuvent être présents lors de l'utilisation. Ils sont dus à une majoration du tonus parasympathique, conséquence de l'augmentation des concentrations d'acétylcholine et de l'activation des récepteurs muscariniques. Ainsi, chaque injection de Néostigmine sera donc accompagnée d'une injection de sulfate d'atropine pour contrebalancer les effets muscariniques [49]. Un effet plafond a

été décrit. En effet, l'augmentation des posologies de Néostigmine au delà de 40 microg/kg ne permet pas l'antagonisation des blocs neuromusculaires profonds et entraine même des effets paradoxaux délétères à type blocage musculaire [50].

- Modalités pratiques d'utilisation

La Néostigmine doit être utilisée pour antagoniser un bloc moteur de profondeur modérée. Les recommandations actuelles autorisaient l'antagonisation d'un curare non dépolarisant d'action intermédiaire lorsque au moins 4 réponses sont détectées au train de quatre à l'adducteur du pouce [48, 51]. L'objectif étant d'obtenir un rapport T4/T1 >90 % avant l'extubation. Actuellement et selon les recommandations, chaque malade reçoit un bolus de néostigmine de 40 microg/kg associé à un bolus de sulfate d'atropine de 10 à 15 microg/kg quelque soit le niveau de décurarisation. C'est pourquoi plusieurs études se penchent actuellement sur la problématique des posologies de Néostigmine pour les faibles niveaux de curarisation avec l'idée que de plus faibles posologies de Néostigmine seraient aussi efficaces avec moins d'effets secondaires.

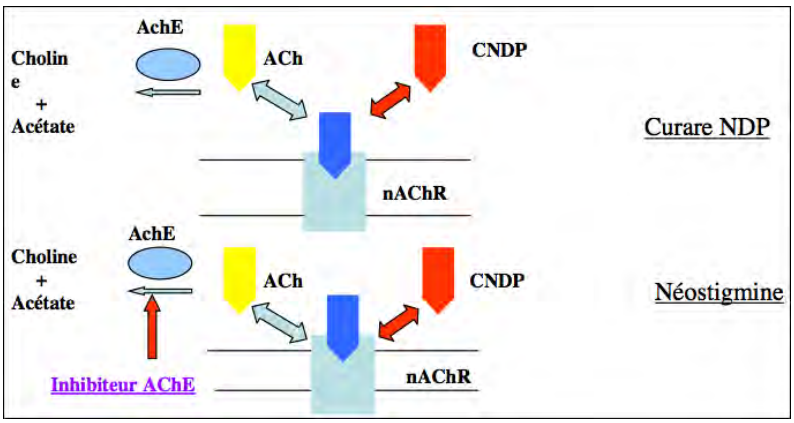


FIGURE *4.7:* *Mécanisme d'action de la Néostigmine*

4.2.2 Le Sugammadex

Cette nouvelle molécule est le seul antagoniste vrai existant à ce jour. Bien que le Sugammadex ait été développée pour interagir spécifiquement avec le Rocuronium [52, 53], il est capable de fixer également avec une très forte affinité le Vécuronium[54].

- Le mécanisme d'action

Le Sugammadex est une cyclodextrine capable d'encapsuler la molécule de Rocuronium. La molécule présente un centre lipophile mais une couronne externe hydrophile dont la surface est chargée négativement. Ces charges négatives attirent les charges positives du groupement amonium quaternaire de la molécule de Rocuronium. La liaison du Rocuronium avec le centre de la cyclodextrine résulte de forces de Van der Waals et de l'interaction de forces electrostatiques et hydrophobiques. La liaison Rocuronium-Sugammadex est forte et stable. Cette réaction entraîne une chute rapide de la concentration de Rocuronium libre dans le plasma [55]. La chute du Rocuronium libre du plasma entraîne la diffusion passive du Rocuronium fixé sur les récepteurs cholinergiques post synaptiques.

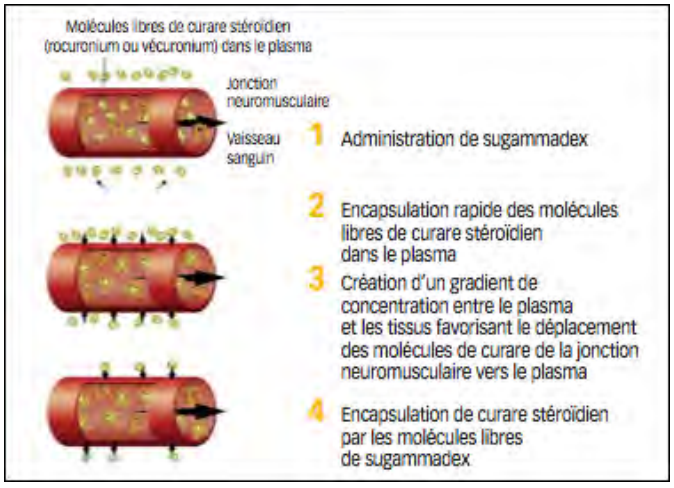


Figure 4.8: *Neutralisation des molécules de curare par les molécules de Sugammadex*

- Pharmacologie

Cette nouvelle molécule prometteuse présente des caractéristiques très intéressantes. En effet, elle est biologiquement inactive et aucun métabolite du Sugammadex n'a été observé. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 14 litres. Ni le Sugammadex ni le complexe Sugammadex-curare ne se lie aux protéines plasmatiques ou aux érythrocytes. Le Sugammadex présente une cinétique linéaire dans la fourchette posologique de 1 à 16 mg/kg lorsqu'il est administré en bolus IV. La voie d'élimination est une élimination rénale sous forme inchangée avec augmentation de l'élimination rénale du Rocuronium et du Vécuronium sous forme liée. La demi-élimination chez l'adulte est de 1,8 heures et la clairance plasmatique est estimée à 88 ml/min. Plus de 90% de la dose est excrétée dans les 24 heures. L'élimination via les fèces et l'air est inférieure à 0,02%. Ces différents paramètres sont supposés identiques pour le Sugammadex libre et le Sugammadex lié au curare.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une dysgueusie (goût amer ou métallique). Quelques cas d'allongement modéré du QT ont été notés sans qu'un lien de causalité avec le Sugammadex n'ait été formellement identifié. Un cas d'hypersensibilité au Sugammadex a été décrit. Il s'agit d'un volontaire sain qui après avoir reçu une dose de 8 mg/kg a présenté des réactions à type de flush, palpitations et tachycardie. La réaction limitée s'est amendée sans traitement.

- Modalités pratiques d'utilisation

Une dose de 4 mg/kg est recommandée après réapparition de 1 à 2 réponses minimum au Compte Post Tétanique (PTC) avec un délai médian de récupération du rapport T4/T1 $>$ 0,9 d'environ 3 minutes.

Une dose de 2 mg/kg est recommandée après réapparition spontanée de la 2ème réponse au train de quatre. Le délai médian de récupération du rapport T4/T1$>$ 0,9 est

alors d'environ 2 minutes.

En cas de nécessité clinique d'une décurarisation immédiate après administration de rocuronium, une dose de 16 mg/kg est recommandée. L'administration de 16 mg/kg de Sugammadex 3 minutes après une dose de 1,2 mg/kg de rocuronium permet une médiane de récupération du rapport T4/T1 d'environ 1,5 minutes.

A contrario, le Sugammadex n'est pas recommandé pour une décurarisation immédiate après un bloc neuromusculaire induit par le vécuronium.

L'injection de Sugammadex est extrêmement bien tolérée par les patients en particulier d'un point de vue hémodynamique. Ainsi, contrairement à la Néostigmine, il n'est pas nécessaire d'utiliser d'Atropine avec le Sugammadex car il est dépourvu d'effets sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle chez l'homme.

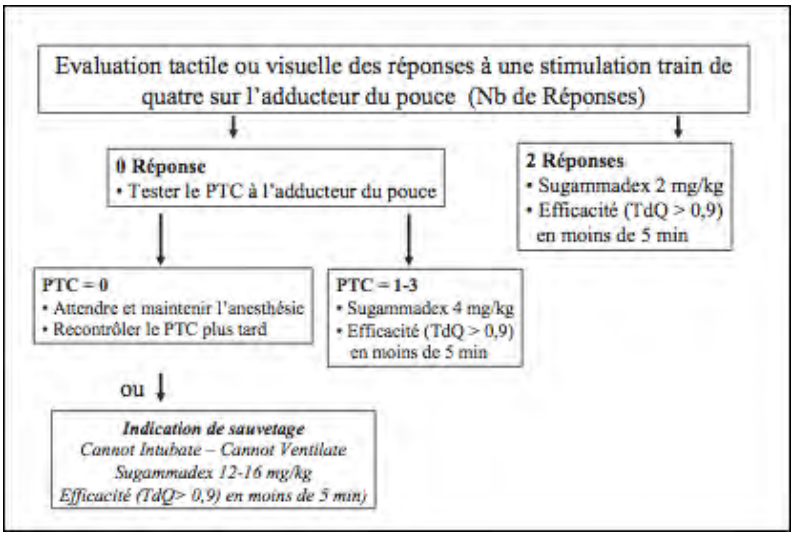


Figure 4.9: *Algorithme d'utilisation du Sugammadex*

Chapitre 5

Anesthésie pour chirurgie bariatrique

5.1 Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'obésité se définit comme un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé. La mesure de la masse grasse étant difficile à réaliser en pratique clinique, une estimation de la surcharge pondérale par l'Index de Masse Corporel (IMC) est utilisée pour définir l'obésité. Celui-ci est calculé selon la formule suivante : IMC = poids (kg)/taille élevée au carré (m2).

Chez l'adulte, les seuils de l'IMC sont :

- maigreur lorsque l'IMC est inférieur à 18,5
- normalité lorsque l'IMC est compris entre 18,5 et 24,9
- surcharge pondérale lorsque l'IMC est compris entre 25 et 29,9
- obésité lorsque l'IMC est supérieur à 30

Selon cette même classification l'obésité elle-même est divisée en plusieurs classes :

- la classe I : IMC entre 30 et 34,9 : obésité modérée ou commune
- la classe II : IMC entre 35 et 39,9 : obésité sévère
- la classe III : IMC entre 40 et 49,9 : obésité massive ou morbide.
- la classe IV : IMC entre 50 et 59,9 : obésité super morbide

- la classe V : IMC $>$ 60 : obésité super super morbide.

Les valeurs de l'IMC sont indépendantes de l'âge et sont les mêmes pour les deux sexes. De plus, les risques de l'obésité dépendent non seulement de l'importance de la masse grasse mais aussi de sa répartition [56]. La présence d'une accumulation graisseuse au niveau du tronc est un facteur de risque métabolique et cardio-vasculaire indépendant de la surcharge pondérale globale [57].

5.2 Incidence

Après analyse de la cinquième enquête sur la prévalence de l'obésité et du surpoids en France [58], force est de constater la continuelle progression du surpoids et de l'obésité chez l'adulte. La fréquence actuelle de l'obésité chez les plus de 18 ans atteint 14,5 % de la population, soit 6,5 millions de personnes concernées avec une prévalence particulièrement élevée dans les régions Nord et Est. En 1997, elle était de 8,5%, témoignant d'une progression régulière depuis 12 ans d'environ 6% par an. Ainsi, le poids moyen des Français est de 72 kg en 2009, avec un IMC moyen atteignant 25,3 kg/m2. Le tour de taille a suivi cette tendance avec une augmentation moyenne de 4,7 cm en 12 ans. Ainsi, la proportion de sujets dont le tour de taille dépasse 102 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes, considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire et d'insulinorésistance, est passée de 25,3 à 33,5 %.

En 2009 l'obésité touche plus les femmes (15,1 %) que les hommes (13,9 %) et concerne désormais les adultes jeunes. Ainsi, de génération en génération, on devient obèse de plus en plus tôt et pour les sujets nés à la fin des années 1970, la prévalence de 10 % d'obèses sera atteinte vers l'âge de 30 ans, alors que pour la génération née après-guerre, une prévalence similaire a été atteinte vers 49 ans.

La progression du surpoids et de l'obésité devient en France une véritable préoccupation médico-économique. En effet, l'obésité multiplient par 4 la prévalence de l'HTA,

par 3 celle de la dyslipidémie et par 8 celle du diabète [56].

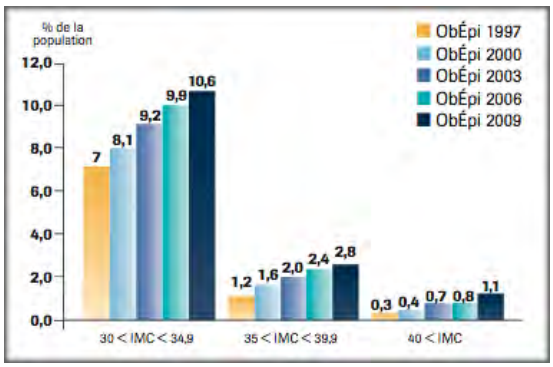


FIGURE ***5.1:*** *Prévalence de l'obésité en 2009*

5.3 Physiopathologie de l'obésité

Il faut adapter la technique anesthésique en tenant compte des modifications cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques induites par l'obésité [59, 60].

5.3.1 Les troubles cardiovasculaires

La plupart des pathologies cardiaques liées à l'obésité résultent de l'adaptation à l'excès de masse corporelle et à l'augmentation de la demande métabolique. Les facteurs à l'origine des troubles cardiovasculaires chez l'obèse sont les suivants :

- L'augmentation de la volémie

L'augmentation de la masse corporelle, des tissus adipeux et musculaires entraîne une élévation du débit cardiaque et de la volémie [61]. La majeure partie de cette augmentation de volume est distribuée vers le débit sanguin splanchnique et les masses graisseuses.

- Modifications ventriculaires gauches et insuffisance cardiaque

La charge du ventricule gauche s'accroît en raison de l'augmentation de la volémie et du fait d'une polyglobulie fréquemment associée. L'augmentation du débit cardiaque est accompagnée d'une augmentation du volume d'éjection systolique et du travail cardiaque de plus de 40 % chez l'obèse normotensif comparé à des patients non obèses [61].

L'augmentation du volume d'éjection entraine une dilatation et une hypertrophie compensatrice du ventricule gauche. L'hypertrophie peut réduire la compliance ventriculaire qui, associée à la surcharge volémique conduit à l'insuffisance cardiaque [62]. Ainsi, dans son étude menée sur 5881 personnes, Kenchaiah observe un risque de défaillance cardiaque majoré de 50% chez l'obèse comparé au sujet sans surpoids [62].

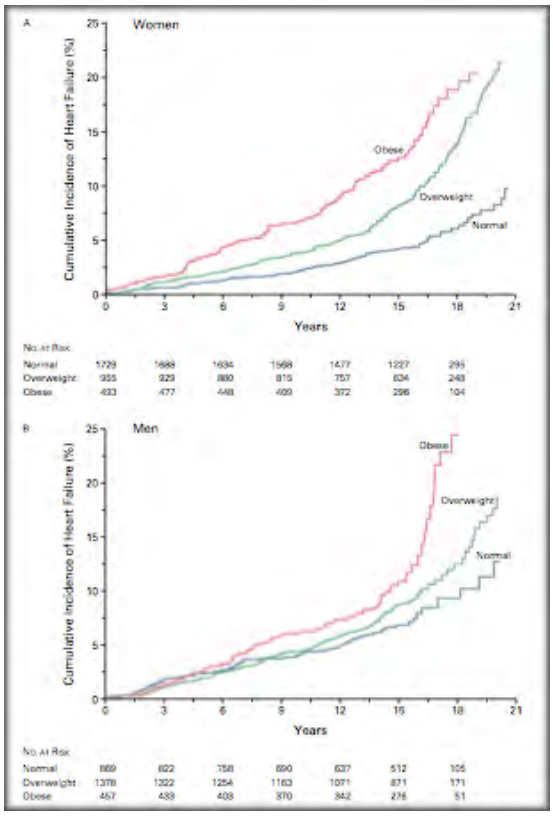


Figure 5.2: *Insuffisance cardiaque et obésité [62]*

- Les troubles du rythme

Différents facteurs peuvent être à l'origine des troubles du rythme fréquents chez l'obèse : une hypoxie, une hypercapnie, une coronaropathie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une hypertrophie myocardique voire une infiltration graisseuse des voies de conduction intracardiaque [63]. L'arythmie et les troubles de conduction peuvent être à l'origine de mort subite chez certains patients obèses [64].

-L'ischémie myocardique

Dans la plupart des études, l'obésité est retrouvée comme un facteur majeur et indépendant de risque coronarien [65]. Cette complication peut s'observer même en l'absence d'hypertension artérielle (HTA), de dyslipidémie ou de diabète. L'étude Manitoba, qui a suivi 3 983 hommes pendant 26 ans, a montré une relation significative entre obésité et infarctus du myocarde ou insuffisance coronaire [66]. Cette relation est beaucoup plus marquée en cas d'obésité de type central [67]. L'existence de facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie majorent encore le risque.

-L'hypertension artérielle

L'HTA est plus fréquente dans la population obèse avec en moyenne une augmentation de 3 mmHg par 10 kg de poids excédentaires. Dans une étude suivant plus de 1 million d'Américains, Stamler et al. ont montré que l'HTA était de 50 à 300 % plus fréquente chez les obèses, se traduisant en clinique par trois fois plus d'HTA chez le patient en surpoids et quatre fois plus chez les obèses [68]. Sa prévalence augmente avec l'IMC et l'obésité androïde. Les mécanismes possibles incriminent l'augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'augmentation du volume intravasculaire et du tonus sympathique [69].

5.3.2 Les troubles respiratoires

Différents facteurs jouent un rôle dans l'atteinte respiratoire du patient obèse.

- Augmentation de la consommation d'oxygène

La consommation d'oxygène et la production de CO2 augmentent lors de l'obésité. L'excès de tissu d'origine adipeuse et l'augmentation de la charge de travail des muscles sont à l'origine de ces modifications [70, 71]. La normocapnie est généralement obtenue grâce à une augmentation de la ventilation minute. L'augmentation des pressions mécaniques intra-abdominales, les compliances pulmonaires basses et la majoration de la demande métabolique sont responsables d'un surcroît du travail des muscles respiratoires, alors qu'il existe par ailleurs une efficacité de la respiration diminuée chez l'obèse.

- Diminution des compliances pulmonaires

Les compliances pulmonaires chez le patient obèse morbide, peuvent diminuer de 35 % par rapport à la valeur prédite. Les dépôts adipeux qui infiltrent les côtes, le diaphragme et l'abdomen, réduisent les compliances pariétales thoraciques [72]. La réduction des compliances pulmonaires entraîne une respiration rapide et superficielle.

- Modification des volumes pulmonaires

L'obésité est associée à une réduction significative des volumes pulmonaires. Ainsi, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) peut diminuer chez le patient obèse morbide et devenir inférieure au volume de fermeture, aboutissant à une altération des rapports ventilation/perfusion avec une augmentation des shunts et une hypoxie [73]. L'anesthésie majore ce phénomène avec une réduction de 50 % de la CRF chez l'obèse contre seulement 20 % chez le patient non obèse [74]. L'introduction d'une pression expiratoire positive permet de lutter contre ce phénomène potentiellement délétère.

La diminution de la CRF réduit les capacités du patient obèse à tolérer les périodes d'apnée. Les patients obèses désaturent très rapidement après induction de l'anesthésie (moins d'une minute), malgré une préoxygénation soigneuse. Ceci est le résultat d'une diminution du réservoir d'oxygène que représente la CRF et d'une augmentation de la consommation d'oxygène.

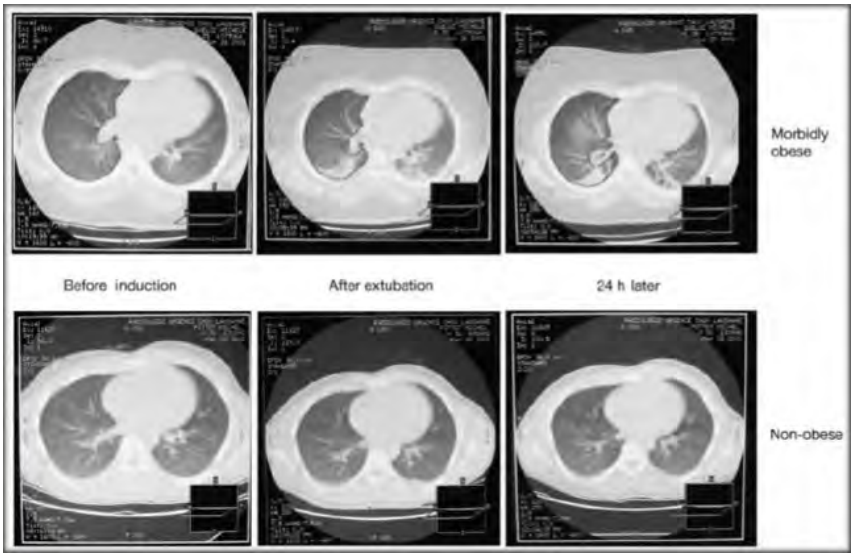


FIGURE ***5.3:*** *Le problème des atélectasies chez l'obèse*

- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)

Plus de 50 % des patients obèses présentent un syndrome d'apnée obstructive du sommeil contre 4 % dans la population générale [75]. Le SAOS se définit comme la survenue nocturne d'arrêts du flux aérien nasobuccal pendant au moins 10 secondes avec une fréquence horaire supérieure à 5. L'interrogatoire du malade ou du conjoint, à la recherche de ronflements, de réveil nocturne, de somnolences diurnes et de pauses respiratoires durant la nuit, en permet le diagnostic. Les patients présentant un SAOS ont une sensibilité diminuée de leur centre respiratoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Ainsi une assistance

ventilatoire postopératoire s'avère le plus souvent indispensable.

5.3.3 Les troubles gastro-intestinaux et métaboliques

Une fréquence plus élevée de reflux gastro-oesophagien (RGO) et de hernie hiatale est retrouvée dans la population obèse [76]. Plus de 75 % des patients obèses présentent un volume de liquide gastrique supérieur à 25 ml et un pH inférieur à 2,5. La pression intra-abdominale augmente proportionnellement au poids. Ces différents éléments expliquent que le risque d'inhalation soit plus élevé lors de l'induction anesthésique chez ces malades.

La stéatose hépatique ne se traduit pas forcément par une perturbation des tests fonctionnels hépatiques et peut se limiter à une discrète augmentation des concentrations sériques des transaminases.

Le diabète de type 2 est particulièrement fréquent et sa prévalence est étroitement liée à l'IMC. Chez les obèses, le nombre de diabétiques est multiplié par 9. D'autres facteurs de risques métaboliques sont associés, comme les dyslipidémies, deux fois plus fréquentes.

5.4 Particularités pharmacologiques liées à l'obésité

Une bonne connaissance des modifications induites par le surpoids sur le devenir des agents anesthésiques permet de choisir avec discernement le protocole anesthésique le mieux adapté et d'ajuster précisément les posologies.

5.4.1 Modifications pharmacocinétiques

La plupart des médicaments sont administrés sur la base d'une dose par unité de poids, partant du principe que la clairance est proportionnelle au poids du corps et que le volume de distribution par unité de poids reste constant. Ces suppositions ne sont pas

valables chez l'obèse du fait de changements de la composition corporelle, du volume de distribution, des modifications possibles des fonctions rénales ou hépatiques [77, 78, 79]

- Le volume de distribution

Chez l'obèse, on constate une augmentation du volume du compartiment central lié à l'augmentation du volume sanguin, du débit cardiaque et de la taille des principaux organes. Il faut donc administrer une dose initiale plus grande pour obtenir le même effet pharmacologique. Les volumes de distribution à l'équilibre sont eux aussi augmentés, de façon logique pour les médicaments lipophiles, mais aussi pour les médicaments hydrosolubles du fait de l'augmentation des liquides extracellulaires dans le tissu adipeux et du développement plus important de la masse maigre [80, 81].

Ces modifications métaboliques affectent la diffusion des médicaments de façon très différente selon le type de molécule. Ainsi, des médicaments très lipophiles comme le Thiopental, la Lidocaïne et les Benzodiazépines ont un volume de distribution accru alors que d'autres médicaments, comme la Digoxine ou la Cimétidine ont la même distribution chez l'obèse que chez le patient de poids normal. Les médicaments ayant une forte liposolubilité se distribuent de façon préférentielle dans le tissu adipeux, l'augmentation de volume de distribution étant proportionnelle à l'importance de la masse grasse. Une distribution accrue d'un médicament prolonge sa demi-vie d'élimination et ceci malgré une clairance inchangée voire augmentée.

- La fixation aux protéines plasmatiques

Les conséquences de l'obésité sur les protéines de liaison plasmatiques restent encore mal comprises. En effet, la fixation protéique peut être diminuée pour certains médicaments augmentant leur fraction libre du fait d'une augmentation des concentrations d'acides gras libres, de triglycérides et de cholestérol [82]. En revanche, l'augmentation d'

alpha1 glycoprotéine acide (dont la concentration peut doubler) augmente la fixation de certaines molécules comme les anesthésiques locaux ou certains morphiniques [83].

- L'élimination des médicaments

La clairance rénale est augmentée du fait de l'élévation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire [84]. L'augmentation de filtration glomérulaire augmente la clairance des médicaments qui ne sont pas biotransformés avant l'excrétion rénale et sont éliminés par le glomérule comme la Vancomycine [85].

Des modifications anatomiques hépatiques fréquentes, à type de stéatose, sont constatées pouvant compromettre à un stade évolutif le métabolisme hépatique des médicaments [86]. La clairance de la plupart des agents qui subissent un métabolisme de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) est peu modifiée chez le sujet obèse, de même que celle des agents acétylés, malgré une activité accrue de certains cytochromes P450 [84]. Par contre, la clairance hépatique des agents conjugués s'accroît de façon étroitement corrélée à l'augmentation du poids du corps [76]. L'insuffisance cardiaque peut affecter l'élimination de ces médicaments par diminution du débit sanguin hépatique

Au total, le comportement d'un organisme obèse vis-à-vis d'un agent pharmacologique donné n'est prévisible par référence à des produits de même nature que schématiquement. Si l'on ne connaît pas précisément les caractéristiques physico-chimiques et cinétiques de l'agent, il faut procéder par titration en mesurant l'effet pharmacologique chaque fois que c'est possible et privilégier, lorsqu'on les connaît, les agents dont la distribution dans les graisses est limitée et la durée d'action brève.

5.4.2 Implications pour les curares et leurs antagonistes

Les curares, bien qu'hydrosolubles, voient leurs volumes de distribution augmentés avec l'obésité. Ceci s'accompagne de difficultés à déterminer la dose d'utilisation de

certains curares comme le vécuronium [87]. Ces difficultés d'adaptation posologique ne semblent pas exister avec l'Atracurium qui peut apparaître comme un agent de maniement plus simple [88]. Pour le Rocuronium, l'augmentation de la filtration glomérulaire compense probablement une éventuelle diminution de la clairance hépatique [89]. Ainsi, sur la base du poids idéal, les doses de Rocuronium sont inchangées chez l'obèse par rapport au sujet de poids normal. L'activité des pseudocholinestérases plasmatiques augmente avec l'index de masse corporelle [90]. Ceci a pour conséquence une augmentation des besoins en Succinylcholine sans modification de la durée d'action. La Succinylcholine doit alors être administrée chez l'obèse sur la base du poids total [91].

Concernant les antagonistes des curares, peu d'études permettent de répondre à cette problématique [77, 78]. Dans l'étude de Suzuki et al., l'antagonisation du bloc neuromusculaire par Neostigmine nécessitait jusqu'à 4 fois plus de temps chez l'obèse, bien que la molécule soit administrée sur le poids réel [92]. De récentes études ont étudié la question concernant le Sugammadex. De méthodologies et de résultats diverses, il est difficile à ce jour de définir une attitude univoque [93, 94, 95].

5.5 Traitement chirurgical de l'obésité

La chirurgie bariatrique donne d'excellents résultats au prix d'un risque bien inférieur à celui qui est encouru du fait même de l'obésité, d'où la généralisation de sa pratique.

5.5.1 Les indications

Les recommandations s'accordent sur la nécessité d'une prise en charge globale, pluridisciplinaire et à long terme de l'obésité. Les objectifs du traitement ne se réduisent pas à la perte de poids ; le traitement des complications est un objectif primordial quelle

que soit l'évolution pondérale [96].

D'après la Haute Autorité de Santé, le traitement chirurgical n'est proposé qu'en seconde intention, après échec du traitement médical bien conduit, chez des sujets avec un IMC sup ou egal 40 kg/m2 ou avec un IMC sup ou egal 35 kg/m2 associé à des comorbidités. La chirurgie est toutefois proposée par certaines équipes chez des patients avec un IMC entre 30 et 35 kg/m2 présentant des comorbidités sévères (en particulier le diabète de type 2) résistantes au traitement médical [97, 98].

5.5.2 Les différentes techniques

Les interventions de chirurgie bariatrique reposent sur deux grands mécanismes d'action : les techniques fondées sur la restriction gastrique qui diminuent l'ingestion alimentaire par réduction de la capacité gastrique ou les techniques mixtes qui associent à une restriction gastrique le principe d'une malabsorption intestinale par la création d'un système de court-circuit. Ces techniques peuvent être réalisées par cœlioscopie ou laparotomie.

ll n'y a pas de consensus établi au niveau des recommandations concernant le type d'intervention à réaliser en première intention. Le choix des techniques chirurgicales doit prendre en compte d'autres critères que la seule expérience des chirurgiens, notamment le rapport bénéfice/risque des différents types d'intervention, l'âge, l'IMC ou les troubles du comportement alimentaire.

- L'anneau gastrique ajustable

Les anneaux de gastroplastie sont constitués d'une bande siliconée présentant un système de ballonnet interne reliée à une chambre implantable par un cathéter siliconé. Cette prothèse est positionnée autour de la partie proximale de l'estomac dans le but de créer une poche gastrique d'environ 20 cc, qui sera dilatée lors de l'arrivée du bol

alimentaire et qui déclenchera un réflexe de satiété précoce et durable.

La variation du diamètre de l'anneau par injection de liquide après ponction du boîtier régule la vitesse d'évacuation des aliments [99].

- La gastrectomie longitudinale ou sleeve gastrectomy

La gastrectomie longitudinale consiste en une résection verticale de la grande courbure de l'estomac. Elle restreint de 75 % le volume gastrique sans interrompre la continuité digestive. La gastrectomie longitudinale laisse un volume gastrique de 60 à 250 ml selon la calibration utilisée, qui se vidange naturellement dans le duodénum [100].

- Le bypass gastrique

Cette intervention combine une réduction de la capacité gastrique et une malabsorption modérée. Elle consiste à diviser l'estomac de façon à délimiter une poche gastrique proximale ; celle-ci étant complètement séparée du reste de l'estomac.

D'une capacité restreinte (10 à 20 ml) cette poche, où arrivent les aliments, est reliée au jéjunum proximal par l'intermédiaire d'une anastomose gastro-jéjunale sur anse en Y [101].

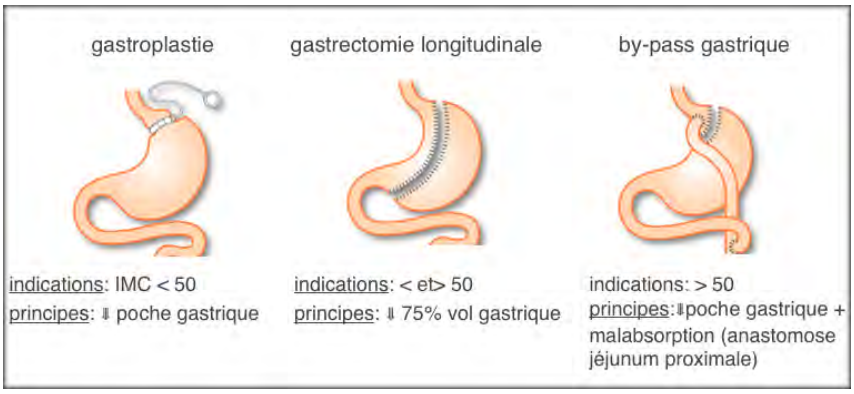


Figure 5.4: *Les différentes techniques chirurgicales*

5.5.3 Impacts de la chirurgie bariatrique

Les premiers bénéfices de la chirurgie bariatrique s'évaluent sur la perte pondérale et la diminution de l'IMC. Le rapport taille/hanche est par ailleurs très utilisé pour évaluer le risque cardio-vasculaire. Hormis le poids, les autres critères de jugement de la chirurgie bariatrique sont l'évolution des comorbidités (hypertension, diabète, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, troubles articulaires...), l'impact sur la qualité de vie et l'impact sur la mortalité [102]. Une standardisation de l'expression de l'efficacité des techniques chirurgicales est disponible sous la forme d'un score (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System : BAROS) [103]. La littérature semble montrer que les techniques malabsorptives ont plus d'impact sur les comorbidités.

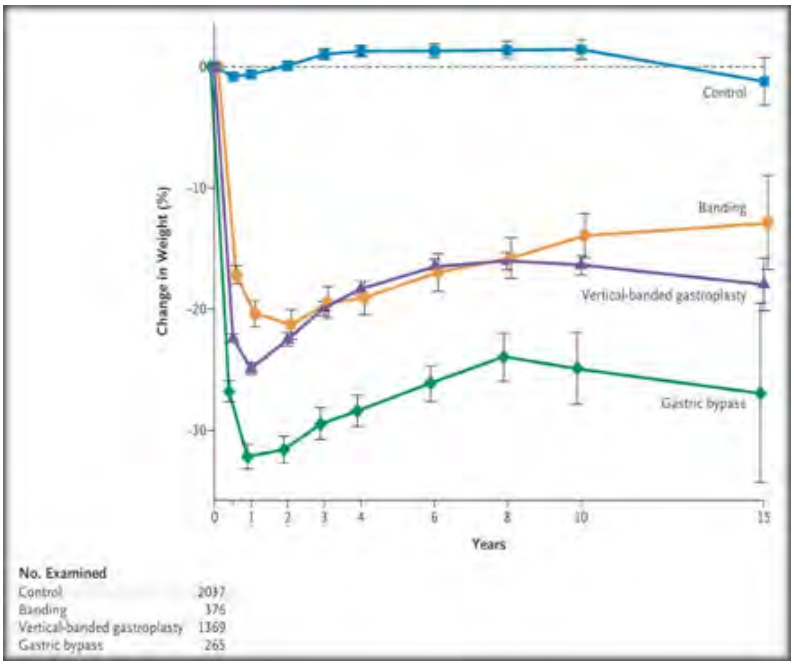


FIGURE 5.5: *La perte pondérale*

Plusieurs travaux démontrent une nette amélioration voire une résolution du diabète après chirurgie bariatrique, quelque soit la technique utilisé. Ainsi, dans l'étude SOS, à

2 ans, l'incidence du diabète était 30 fois plus faible chez les patients opérés que chez les patients non opérés. A 10 ans, la différence était maintenue pour le diabète dont l'incidence était 4 fois moindre dans le groupe opéré [104]. Dans leur étude menée sur 342 patients opérés par bypass gastrique, White et al. ont décrit à 10 ans une résolution du diabète de type 2 dans plus 85 % des cas [105].

Dans l'étude SOS, l'incidence de l'hypertriglycéridémie était plus faible chez les patients opérés que chez les patients non opérés à 2 ans (0,8 % et 7,7 % respectivement) et à 10 ans, les taux de résolution de l'hypertriglycéridémie étaient plus importants dans le groupe opéré [104]. Dans une méta-analyse regroupant 11 études, les dyslipidémies étaient améliorées dans plus de 60 % des cas après chirurgie bariatrique [106].

Dans l'étude SOS, à 2 ans, l'incidence d'HTA était 2,5 fois plus faible chez les patients opérés que chez les patients non opérés (5,4 % et 13,6 % respectivement). À 10 ans, la différence n'était cependant plus significative [104]. La méta-analyse de Maggard et al. retrouvait une amélioration ou une résolution de l'HTA chez 25 à 100 % des patients opérés et une amélioration dans 95 à 100 % des cas [106].

Dans l'étude SOS, à 2 ans, le taux d'apnées du sommeil était plus faible dans le groupe opéré que non opéré (8 et 20 % respectivement). Dans un travail mené par Buchwald et al., la résolution du SAOS était retrouvée dans 85,7 % des cas après chirurgie bariatrique [107].

Herpertz et al. ont réalisé une revue systématique de l'impact de la chirurgie bariatrique sur la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial [108]. Au total, le taux de satisfaction des patients 4 ans après la chirurgie variaient de 72 % à 80 %, avec une nette amélioration de la qualité de vie et de l'estime de soi. L'anxiété et la dépression semblaient améliorées de manière proportionnelle à la perte de poids. Dans l'étude SOS, la qualité de vie à 10 ans était meilleure qu'avant chirurgie dans le groupe opéré [104].

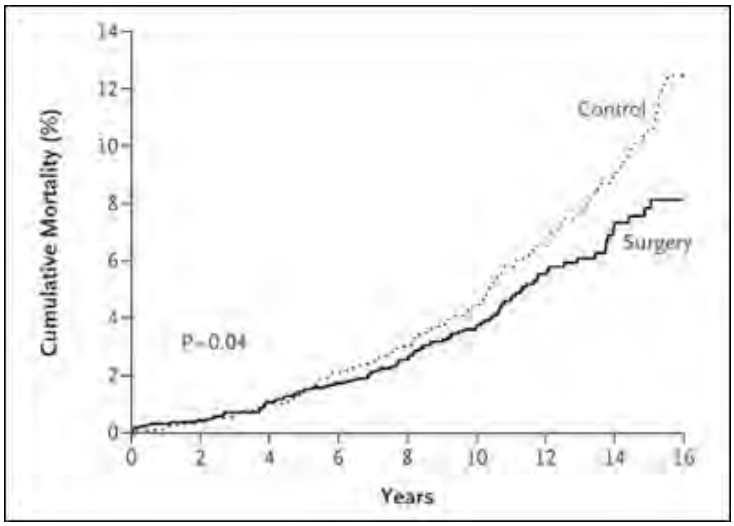


FIGURE ***5.6:*** *La réduction de mortalité après chirurgie bariatrique*

5.5.4 Problématique

La chirurgie bariatrique s'est rapidement développée en France depuis une dizaine d'années. Ainsi, le nombre annuel d'actes de chirurgie bariatrique a été multiplié par 7 de 1997 à 2006. Les recommandations concernant les indications et l'évaluation préopératoire des patients sont partiellement suivies. Dans une enquête réalisée sur 1238 patients opérés en France entre décembre 2002 et janvier 2003, les recommandations françaises concernant la chirurgie bariatrique étaient suivies dans 34 % des cas ; pour 16 % des patients, il y avait absence d'indication à opérer ou contre-indication et pour 45 % des patients, absence d'un bilan pluridisciplinaire préopératoire [99]. Les indications et les modalités de l'évaluation pluridisciplinaire préopératoire devront être rapidement repensées. En effet, l'impact bénéfique de la chirurgie bariatrique, comme chez les patients présentant une obésité modérée compliquée d'un diabète de type 2, encourage la généralisation de la chirurgie comme réponse à la problématique de l'obésité.

5.6 Stratégie anesthésique en chirurgie bariatrique

5.6.1 La place des curares en chirurgie bariatrique

Le bloc neuromusculaire en chirurgie viscérale et plus spécifiquement en chirurgie bariatrique se justifie par la nécessité d'obtenir le relâchement des muscles de la cavité abdominale (muscles abdominaux et diaphragmatiques). Ainsi, l'absence de tension abdominale limite la taille des incisions, facilite la dissection et l'exposition du site opératoire, diminue la réactivité abdominale et améliore les conditions de fermeture pariétale en fin d'intervention. L'ensemble des curares peuvent être utilisés. Il est difficile de réaliser à ce jour une chirurgie bariatrique sans un relâchement adapté de la paroi abdominale. Toutefois, les impératifs qualitatifs du bloc neuromusculaire en chirurgie bariatrique restent encore mal définis.

5.6.2 Antagonisation des curares en chirurgie bariatrique

Les conséquences d'une curarisation résiduelle en SSPI sont connues, pouvant compromettre gravement la sécurité des voies aériennes supérieures [34]. Cette problématique est encore plus préoccupante chez le patient obèse, qui du fait de son excès pondéral présente de base une fonction respiratoire altérée et une plus grande incidence des SAOS. [109].

L'attitude initialement pratiquée consistait à ne pas antagoniser les curares et à garder le patient obèse en ventilation mécanique durant les premières heures postopératoires, s'assurant ainsi de l'élimination naturelle des curares. Cette stratégie a été abandonnée pour deux raisons. La première est que l'antagonisation médicamenteuse des curares couplé au monitorage neuromusculaire est le moyen le plus sûr de prévenir le risque de curarisation résiduelle [34, 40, 31]. De plus, une réhabilitation postopératoire précoce en chirurgie viscérale et plus particulièrement en chirurgie bariatrique s'est avérée perti-

nente, réhabilitation consistant en premier lieu en une extubation la plus précoce possible [76, 110]. Dans ce contexte, une antagonisation médicamenteuse systématique des curares s'est avérée indispensable.

L'antagonisation d'un bloc neuromusculaire par la Néostigmine n'a de réel intérêt que pour les blocs très modérés (4 réponses au train de quatre) [111]. En effet, compte tenu de son mode d'action, la profondeur du bloc au moment de la décurarisation pharmacologique influence de manière très importante l'efficacité de la Néostigmine. Ainsi, l'administration de Néostigmine ne peut être envisagée qu'à partir du moment où la décurarisation a spontanément débutée [47]. L'utilisation de la Néostigmine en chirurgie bariatrique est donc d'un intérêt limité du fait de l'impossibilité d'antagoniser les blocs neuromusculaires profonds, de la difficulté à définir la posologie adaptée et de sa moindre efficacité observée chez le patient obèse [92]. Son administration à doses élevées pourrait même être délétères. En effet, il a été observé chez les patients de poids normal des effets paradoxaux à type blocage musculaire lors de l'administration de Néostigmine à des posologies supérieures à 40 microg/kg [50]. Une dose maximum de 5 mg a même été définie.

Grâce à ses caractéristiques, le Sugammadex est désormais largement utilisé en chirurgie bariatrique car il garantit une décurarisation complète en un temps particulièrement court (moins de 3 minutes). Du fait de son mécanisme d'action dose dépendante, l'administration d'une posologie adaptée est indispensable pour garantir son efficacité et prévenir la survenue d'éventuels effets secondaires [112, 113]. Chez l'obèse, il est particulièrement difficile de définir les posologies des médicaments du fait de variations pharmacologiques complexes [78], certains sont administrés selon le poids réel et d'autres selon le poids idéal. Le Sugammadex étant une molécule récemment développée (AMM datant du 25/08/2008), il n'existe à ce jour que peu de données pharmacologiques concernant son utilisation chez le patient obèse [93, 94, 95].

Chapitre 6

Matériel et méthode

6.1 Buts de l'étude

La chirurgie de l'obésité connaît depuis quelques années un développement exponentiel, confrontant les médecins anesthésistes-réanimateurs à de nouvelles problématiques.

6.1.1 Le sugammadex en chirurgie bariatrique

Les conséquences d'une curarisation résiduelle en salle de surveillance post interventionnelle sont connues, pouvant compromettre gravement la sécurité des voies aériennes supérieures [34]. Cette problématique est encore plus préoccupante chez le patient obèse, qui du fait de son excès pondéral présente de base une fonction respiratoire altérée [109]. Il est donc nécessaire chez le patient obèse de limiter au maximum les effets résiduels des agents anesthésiques. Pour cela, l'utilisation d'un curare doit être associée à une surveillance du bloc neuromusculaire par monitorage instrumental et à une antagonisation médicamenteuse systématique. L'objectif est d'obtenir un rapport T4/T1 à 100 % pour assurer une parfaite sécurité des voies aériennes supérieures [20]. En effet, des troubles de la déglutition avec fausses routes et diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œso-

phage ont été objectivés pour des rapports T4/T1 à 0,9. Grâce à ses caractéristiques, le Sugammadex, nouvel antagoniste des curares stéroïdiens, est fréquemment utilisé en chirurgie bariatrique car il assure une décurarisation complète en un temps particulièrement court.

Comme le mécanisme d'action du Sugammadex repose sur une relation dose-effet, des doses insuffisantes ne permettent pas l'obtention d'une décurarisation complète en moins de 15 minutes et des phénomènes de recurarisation ont même été décrits [112, 113]. Un des problèmes chez l'obèse est la difficulté de définir les posologies des médicaments du fait de variations pharmacologiques complexes [78]. En effet, des modifications du volume de distribution, de la fixation protéique, d'une clairance rénale accrue et des variations de clairance hépatique ont été décrites. La prescription des médicaments sur la base d'une dose par unité de poids, en partant du principe que la clairance est proportionnelle au poids du corps, n'est pas valable en cas d'obésité et selon les molécules, la posologie est définie selon le poids réel ou le poids idéal [77]. Il est donc impossible d'avoir une attitude univoque et le schéma thérapeutique doit être élaboré au cas par cas, en tenant compte des caractéristiques propres de l'agent et pas seulement de la classe pharmacologique à laquelle il appartient [92]. Le Sugammadex étant une molécule récemment développée (AMM datant du 25/08/2008), il n'existe à ce jour que très peu de données pharmacologiques concernant son utilisation chez le patient obèse [93, 94, 95]. Cette étude permettra de définir si la posologie du Sugammadex permettant l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 % en moins de 3 minutes peut se calculer à partir du poids réel ou du poids idéal.

6.1.2 Impératifs qualitatifs du bloc neuromusculaire

Le bloc neuromusculaire en chirurgie viscérale et plus spécifiquement en chirurgie bariatrique se justifie par la nécessité d'obtenir le relâchement des muscles de la cavité abdominale (muscles abdominaux et diaphragmatiques). D'innombrables études cliniques

sur les curares ont été publiées, mais elles se sont focalisées sur les différentes molécules en termes de délai, de durée d'action, d'effets indésirables ou de coût. Les impératifs qualitatifs du bloc neuromusculaire en fonction du site opératoire ou de la technique chirurgicale restent une problématique peu étudiée. Le concept de qualité du bloc neuromusculaire découle de la sensibilité différente des groupes musculaires aux curares. Ainsi, le diaphragme est plus résistant aux curares que les muscles abdominaux, eux-mêmes plus résistants que les muscles périphériques [11]. En s'appuyant sur cette variabilité, il est donc possible de moduler la profondeur de la curarisation en l'adaptant au geste chirurgical et/ou au site d'intervention dans le but d'améliorer les conditions opératoires. Cependant, peu d'éléments dans la littérature illustrent cette idée [114]. Cette étude permettra de recueillir des données préliminaires sur le niveau de bloc neuromusculaire nécessaire en chirurgie bariatrique en vue d'une étude ultérieure.

6.1.3 Objectifs de la recherche

L'objectif principal évaluait l'efficacité de 2 posologies du Sugammadex (poids réel versus poids total) pour l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 % en moins de 3 minutes. L'hypothèse de recherche est que le Sugammadex calculé sur le poids idéal a une efficacité équivalente à la dose calculée sur le poids réel.

L'objectif secondaire consistait, à partir de données préliminaires, de déterminer si en chirurgie bariatrique, un bloc neuromusculaire très profond (compte du td4 = 0 et PTC>5) améliore les conditions opératoires par rapport à un bloc neuromusculaire profond (compte du td4 compris entre 1 et 3).

6.1.4 Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la durée (en minutes) écoulée entre l'administration du Sugammadex et l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 % selon une posologie

calculée soit sur le poids réel ou le poids idéal.

Le critère de jugement secondaire était l'évaluation régulière des conditions chirurgicales selon que le bloc neuromusculaire soit profond (compte du td4 compris entre 1et 3) ou très profond (compte du td4 = 0 et PTC<5). Cette évaluation se faisait à l'aide d'un score établi et reconnu dans la littérature [114].

6.2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle et multicentrique menée conjointement au CHU de Nancy et au CHU de Strasbourg. Le design du protocole de recherche est une étude d'équivalence à 3 minutes. Le travail était réalisé sur 32 patients bénéficiant d'une chirurgie bariatrique avec intubation oro-trachéale et curarisation peropératoire. L'information sur l'étude était donnée aux patients lors de la consultation de chirurgie. Le recueil du consentement écrit et la vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion avaient lieu lors de la consultation d'anesthésie préopératoire ou lors de la visite de pré-anesthésique la veille de l'intervention. Le poids idéal (en kg) était calculé selon la formule suivante [78] :

Femme : Taille (cm)-106

Homme : Taille (cm)-102

A l'arrivée en salle d'opération, les patients étaient répartis en 4 groupes parallèles de taille équivalente comprenant chacun 8 malades. La randomisation était stratifiée sur chaque centre (Nancy et Strasbourg). La profondeur du bloc neuromusculaire était contrôlée grâce au monitorage instrumental. Un bloc profond était défini par 1 à 3 réponses au train de quatre et un bloc très profond était pour sa part défini par l'absence de réponse au td4 et moins de 5 réponses au PTC.

- Le groupe A

Durant toute la chirurgie (de l'incision à la fermeture pariétale), la curarisation était très profonde (compte du td4 = 0 et PTC<5). A la fin de l'intervention chirurgicale et avant la phase de réveil, le bloc neuromusculaire était antagonisé par l'administration de Sugammadex à la dose de 4 mg/kg de poids réel.

- Le groupe B

Durant toute la chirurgie, la curarisation était très profonde (compte du td4=0 et PTC<5). A la fin de l'intervention chirurgicale et avant la phase de réveil, le bloc neuromusculaire était antagonisé par l'administration de Sugammadex à la dose de 4 mg/kg de poids idéal.

- Le groupe C

Durant toute la chirurgie, la curarisation était profonde (compte du td4 : 1-3). A la fin de l'intervention chirurgicale et avant la phase de réveil, le bloc neuromusculaire était antagonisé par l'administration de Sugammadex à la dose de 2 mg/kg de poids réel.

- Le groupe D

Durant toute la chirurgie, la curarisation était profonde (compte du td4 : 1-3). A la fin de l'intervention chirurgicale et avant la phase de réveil, le bloc neuromusculaire était antagonisé par l'administration de Sugammadex à la dose de 2 mg/kg de poids idéal.

6.3 Population étudiée

6.3.1 Critères d'inclusion

Il s'agissait de patients adultes hospitalisés pour chirurgie bariatrique (selon les recommandations HAS listées ci-dessous) et ayant donné leurs consentements écrits après

avoir reçu une information orale et écrite, claire et intelligible. Conformément aux recommandations actuelles de l'HAS, un test de grossesse sanguin était réalisé la veille de l'intervention, afin d'optimiser la certitude d'absence de grossesse.

6.3.2 Critères d'exclusion

Les critères de non inclusion étaient l'existence d'une allergie connue à l'un des médicaments utilisés dans l'étude, le refus ou l'impossibilité de recueillir le consentement éclairé du patient, un état de grossesse supposé ou avéré et/ou l'allaitement.

6.3.3 Modalités de recrutement

Il s'agissait de patients hospitalisés dans le cadre d'une chirurgie bariatrique nécessitant une intubation orotrachéale et une curarisation peropératoire. Il n'y avait aucun risque surajouté pour les patients par rapport à une anesthésie standard. Les patients étaient recrutés lors de la consultation d'anesthésie préopératoire ou lors de la visite de pré-anesthésie la veille de l'intervention.

6.3.4 Les recommandations HAS en chirurgie bariatrique

Selon les recommandations HAS, la chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- patients avec un IMC sup ou égal 40 kg/m2.

- patients avec un IMC sup ou égal 35 kg/m2 associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (HTA, syndrome d'apnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique).

- en 2ème intention après l'échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant au moins 6 mois.

- en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids.

- patients ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires.

- patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme.

- risque opératoire acceptable.

- pour les femmes susceptibles de procréer, absence totale de doute sur une possible grossesse et pas d'allaitement en cours.

6.4 Méthode

6.4.1 Protocole d'anesthésie

Au bloc opératoire, les patients étaient surveillés par un monitorage comprenant l'enregistrement continu électrocardiographique, une mesure intermittente de la pression artérielle non invasive, un oxymètre de pouls, une capnographie, une mesure de la fraction expirée d'halogéné avec calcul de la CAM (Concentration Alvéolaire Minimale), une surveillance de la température tympannique et un monitorage continu de la curarisation. Pour l'analyse de la profondeur de l'anesthésie, un index bispectral (BIS) était systématiquement utilisé.

L'induction de l'anesthésie se faisait par l'administration intraveineuse de Propofol bolus à la dose initiale de 2 mg/kg (poids idéal selon les recommandations scientifiques) complétée éventuellement par des bolus itératifs pour obtenir la perte de conscience et un BIS$<$50. A l'issue du bolus initial de Propofol, une perfusion continue de Rémifentanil

selon le mode AIVOC® (Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration) était débutée avec comme objectif de concentration 4 ng/ml et adapté secondairement selon les données cliniques et le BIS. Après la perte de conscience, vérification de la possibilité de ventilation au masque facial et calibrage de l'accéléromètre, une première injection de Rocuronium était administrée à la dose de 0,6 mg/kg (poids idéal selon les recommandations scientifiques) afin de faciliter l'intubation orotrachéale.

Une fois l'induction anesthésique réalisée, la ventilation mécanique était assurée par un mélange air/oxygène selon un mode de ventilation à Volume Contrôlé (VC) en circuit fermé avec maintien d'une normocapnie. Si au cours de la ventilation mécanique, des difficultés étaient rencontrées à type hypoxémie, pressions ventilatoires trop élevées malgré une fraction inspirée en oxygène maximale, une optimisation du volume courant, de la fréquence respiratoire, de l'introduction d'une Pression Expiratoire Positive (PEP) et de la réalisation de manoeuvres de recrutement, une ventilation selon un mode Ventilation en Pression Contrôlée (VPC) serait débutée.

L'entretien de l'anesthésie consistait en l'administration d'un agent anesthésique halogéné, le Desflurane, avec un objectif de fraction expirée permettant d'atteindre une CAM et par la poursuite de la perfusion continue de Rémifentanil avec un objectif de concentration compris entre 2 et 3 ng/ml. Le Desflurane était maintenu à la valeur d'une CAM jusqu'à l'obtention d'un rapport T4/T1>0,9. De l'incision jusqu'à la fermeture pariétale, un bloc neuromusculaire profond (td4 =1-3) ou très profond (td4=0 et PTC<5) était assuré par des injections itératives de Rocuronium à la dose de 0,3 mg/kg pour le bloc très profond et de 0,05 mg/kg pour le bloc profond. L'hypothermie était prévenue au besoin par le réchauffement systématique des patients à l'aide de couvertures chauffantes à air chaud pulsé (Bair Hugger®) afin de maintenir une température centrale supérieure à 36°C. L'indication de la réalisation d'une induction à séquence rapide était laissée à l'appréciation de l'anesthésiste en charge du patient. Dans ce cas, l'induction de l'anesthésie

se faisait par l'administration intraveineuse de Propofol bolus à la dose de 3 mg/kg de poids idéal, associée à du Rocuronium à la dose 1 mg/kg de poids idéal.

En cas de reprise chirurgicale nécessitant une recurarisation dans les premières 24 heures après l'exposition au Sugammadex, le Rocuronium et l'ensemble des curares stéroïdiens ne pouvaient être utilisés.

6.4.2 Les conditions chirurgicales

L'étude se déroulait en double-aveugle pour le chirurgien et l'évaluateur non impliqué dans les soins donnés aux patients. L'anesthésiste en charge du patient connaissait le groupe de randomisation auquel appartenait le patient. Selon le groupe, il préparait la dose de sugammadex et ajustait la profondeur du bloc. Les résultats du monitorage de la curarisation n'étaient pas communiqués au chirurgien. Après l'incision pariétale puis toutes les 15 minutes jusqu'à la fermeture pariétale, le chirurgien était interrogé par l'évaluateur sur les conditions opératoires. Un score de 1 était attribué à d'excellentes conditions opératoires, de 2 à de bonnes conditions opératoires, de 3 à des conditions opératoires acceptables et de 4 à des mauvaises conditions opératoires [114]. Si les conditions opératoires lui semblaient non satisfaisantes, le chirurgien pouvait à tout moment demander l'approfondissement du bloc neuromusculaire. Si la plainte concernait un patient du groupe bénéficiant d'un bloc profond, un bolus de secours de Rocuronium de 0,3 mg/kg était administré pour viser un td4 nul et moins de 5 réponses au PTC. Si l'ensemble des mesures pratiquées étaient insuffisantes, une conversion en laparotomie serait discutée.

6.4.3 Monitorage neuromusculaire

Au moins un des bras du patient était placé en abduction. La profondeur du bloc neuromusculaire était évaluée par acceléromyographie AMG (TOF Watch SX, Organon Int.). Les électrodes de stimulations transcutanées étaient disposées sur le bord ulnaire

de l'avant-bras après nettoyage de la peau en regard du trajet du nerf ulnaire. Le capteur d'accélération piezzo-électrique était disposé sur la face palmaire de la deuxième phalange du pouce au moyen d'un dispositif spécifique adapté à la main et permettant d'appliquer une précharge constante de 75 g (Adaptateur TOF Watch Handadaptater).

Après l'induction anesthésique et avant l'injection du Rocuronium, l'accéléromètre était calibré de façon systématique selon l'algorithme numéro 2 de calibration préprogrammé. Ainsi, une intensité initiale de 60 mA était appliquée correspondant à une réponse musculaire à 100 %, puis cette intensité était diminuée par paliers de 5 mA afin d'obtenir une réponse de 90 %. L'intensité alors mesurée était majorée de 10 % pour obtenir une réponse supra-maximale. Une stimulation par train de quatre était ensuite réalisée et la valeur du rapport T4/T1 à cette intensité alors obtenue était fixée à 100 % permettant d'avoir une calibration du rapport T4/T1 de 100 % pour tous les patients en l'absence de curarisation. Après obtention d'une réponse stable (variation inférieure à 5 %) pendant au moins une minute, l'injection de Rocuronium était faite en bolus à la dose de 0,6 mg/kg. Quand le rapport T4/T1 était devenu indétectable, l'intubation oro-trachéale était pratiquée. Le compte post-tétanique (PTC) était calibré de la manière suivante : un tétanos de 5 secondes suivi de 10 twitches à 1 Hz après un intervalle libre de 3 secondes.

La stimulation par train de quatre (4 impulsions de 0,2 ms à une fréquence de 2 Hz pendant 2 secondes) était maintenue pendant toute la durée de l'intervention moyennant une stimulation toutes les minutes. En l'absence de réponse au td4, un PTC était mesuré. Dans le groupe bénéficiant d'un bloc neuromusculaire très profond, des bolus de Rocuronium à la dose de 0,3 mg/kg étaient administrés dès la réapparition de plus de cinq réponses au PTC. Dans le groupe bénéficiant d'un bloc neuromusculaire profond, des bolus de Rocuronium à la dose de 0,05 mg/kg étaient administrés dès la réapparition d'au moins une réponse au td4.

En fin d'intervention, l'antagonisation était réalisée selon le protocole défini. Dans les groupes bénéficiant d'un bloc très profond, le Sugammadex était administré à la posologie de 4mg/kg de poids réel ou idéal. Dans les groupes bénéficiant d'un bloc profond, le Sugammadex était administré à la posologie de 2mg/kg de poids réel ou idéal. L'évolution de l'antagonisation était monitorée par l'évaluateur. Le monitorage par train de quatre du rapport T4/T1 était poursuivi après l'obtention d'un rapport égal à 100 % pendant au moins 5 minutes. A l'issue, l'extubation du patient était réalisée. L'observation des signes cliniques pendant la phase de décurarisation faisait l'objet d'une surveillance spécifique. Après l'extubation, les patients étaient surveillés pendant au moins une heure en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) avant d'être transférés en service.

6.4.4 Données recueillies

Pour chaque patient inclu et quelque soit le groupe étudié, les paramètres suivants étaient relevés.

- Les Données démographiques

- Nom, prénom , Age, sexe
- Poids réel et poids idéal, taille et indice de masse corporel
- Classe ASA

- Les Données chirurgicales

- Type d'intervention
- Temps opératoire défini par la durée du pneumopéritoine, durée de l'anastomose gastro-jéjunale et jejuno-jéjunale
- Conditions opératoires toutes les 15 min selon le score de King

- Les Données anesthésiques

- Dose totale de Propofol

- Dose totale de Rémifentanil

- Dose totale de Rocuronium

- Dose totale d'Ephédrine

- Valeur de la fraction expirée de Desflurane et valeur de CAM relevées toutes les 15 minutes et au moment de l'antagonisation

- Pression d'insufflation de crête toutes les 15 minutes si Ventilation en mode Volume Contrôlé (VC)

- Nécessité anesthésique de recourir à une Ventilation en mode Pression Contrôlé (VPC)

- Les Données de la décurarisation

- Groupe du patient

- Dose de Sugammadex injectée

- Délai entre le bolus de Sugammadex et l'obtention d'un rapport T4/T1 à 70 %, 80 %, 90 % et 100 %

- Valeur du td4 au moment de l'antagonisation

- Valeur du PTC au moment de l'antagonisation (si td4 =0)

- Température oesophagienne au moment de l'antagonisation

- Nombre de patients présentant un rapport T4/T1 à moins de 100 % à 3, 4 et 5 minutes de l'injection de Sugammadex

- Les Données concernant les effets associés à l'antagonisation

- Valeur du rapport T4/T1 à 1, 2, 3, 4 et 5 min de l'obtention du rapport initial à 100 %

- Observations pendant la décurarisation

6.5 Analyse statistique

Les patients étaient randomisés à l'arrivée au bloc opératoire et répartis en 4 groupes équivalents comprenant chacun 8 malades. La randomisation était stratifiée sur chaque centre.

6.5.1 Critères de jugement principal et secondaire

- Analyse descriptive

Les variables initiales étaient décrites selon leur nature par la moyenne (+/- écart type) ou des pourcentages.

- Analyse comparative

Pour tester l'équivalence des posologies du Sugammadex un double test unilatéral (Two One Sided Test) avec ajustement du risque alpha pour le calcul de l'intervalle de confiance de la différence des moyennes était utilisé. Les critères de jugement secondaire étaient comparés entre les groupes par un test de Mann-Whithney : conditions chirurgicales lors d'un bloc très profond (A et B) versus conditions chirurgicales lors d'un bloc profond (C et D). L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SAS v9.2.

L'analyse statistique était conduite en intention de traiter et selon 2 stratégies per-protocole décrites ci-dessous.

Analyse per-protocole 1 : les patients ayant bénéficié d'un bloc autre que celui établi par la randomisation (bloc profond ou bloc très profond) étaient analysés dans le groupe de bloc qu'ils avaient effectivement reçu.

Analyse per-protocole 2 : les patients ayant bénéficié d'un bloc autre que ce-

lui établi par la randomisation étaient exclus de l'analyse statistique. Cette analyse se rapprochait le plus possible de l'efficacité observée en condition expérimentale.

6.5.2 Nombre prévu de personnes à inclure

Le calcul du nombre de patient était effectué selon les données de la littérature. Le délai moyen entre l'injection du Sugammadex et la récupération complète est de 90 s avec un écart type de 30 s. Dans ce contexte, il est considéré qu'en dépassant de 90 secondes ce délai (soit 3 minutes), le second traitement est estimé équivalent á celui du groupe contrôle (poids réel). Avec une différence attendue de délai entre les 2 groupes (poids idéal vs poids réel) de 20 secondes, des risques alpha et beta fixés respectivement à 0.01 (tests multiples) et 0.01 (soit une puissance de 90%), il était nécessaire d'inclure 7 patients par groupes. En prévoyant une marge d'un patient supplémentaire par groupe, il était nécessaire d'inclure 8 patients par groupe, soit 32 patients au total.

Chapitre 7

Résultats

Les résultats détaillés ci-dessous portent sur l'analyse des groupes C et D concernant l'antagonisation d'un bloc neuromusculaire profond par le Sugammadex administré selon le poids réel ou idéal.

7.1 Données démographiques

8 patients ont respectivement été inclus dans chacun des 2 groupes. Les différents critères démographiques analysés dans cette étude ne retrouvaient pas de différences statistiquement significatives.

Il était simplement noté un effectif à forte prédominance féminine, comme c'est généralement le cas pour ce type de chirurgie.

	Groupe 1: poids réel	Groupe 2: poids idéal
Patients	8	8
Age	33 +/-9,6	41,2 +/- 8,1
Sexe (F/H)	8/0	8/0
Taille (cm)	165 +/-4,6	161,2 +/-7,2
Poids réel (kg)	123,9 +/- 13,9	116 +/- 10,9
Poids idéal (kg)	59 +/- 5,3	55,2 +/- 6,4
BMI	45,5 +/- 4,8	44,7 +/- 4,1
ASA (1/2/3)	0/5/3	0/6/2

Figure 7.1: *Principales données démographiques*

7.2 Protocole anesthésique

Voici sous la forme d'un tableau les principales données anesthésiques recueillies.

	Groupe 1: poids réel	Groupe 2: poids idéal
Propofol (mg)	182,8 +/- 47,9	198,9 +/-88,2
Rémifentanil (ng/ml)	1422,5 +/-181,7	1508,5 +/- 194,5
Rocuronium (mg)	87,9 +/- 26	94,5 +/- 18,2
Ephedrine (mg)	0	0
Sugammadex (mg)	251,2 +/- 28	115 +/- 11,2
Température *	36,1 +/- 1,4	36,5 +/- 0,7

*: Température en degré Celsius au moment de l'antagonisation

Figure 7.2: *Doses des différents médicaments utilisés*

7.3 Données chirurgicales

Les principales données chirurgicales sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Les 16 interventions ont été réalisées par des chirurgiens différents, Professeurs des universités, praticiens hospitaliers et assistants chef de clinique issus du service de chirurgie digestive du CHU de Nancy ou du CHU de Strasbourg.

	Groupe 1: poids réel	Groupe 2: poids idéal
By-pass Sleeve	8 0	8 0
Durée intervention (min)	130,6 +/- 44,9	134,6 +/- 30,3
Anastomose gastro-jéjunale (min)	30 +/- 11,8	42,1 +/- 22,1
Anastomose jéjuno-jéjunale (min)	21,8 +/- 9,9	32,6 +/- 8,5

Figure 7.3: *Caractéristiques des interventions chirurgicales réalisées pendant l'étude*

7.4 Données de la décurarisation

L'analyse de la décurarisation dans chaque groupe permettait de retrouver un rapport T4/TI à 100 % pour chaque patient. L'analyse en comparaison des deux groupes ne permettait pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative dans la rapidité de récupération de la force musculaire à 3 minutes de l'injection du Sugammadex.

	Groupe 1: poids réel	Groupe 2:poids idéal
Délais pour T4/T1≥ 90% (sec)	95 [45-180]	120 [40-240]
Délais pour T4/T1= 100% (sec)	120 [60-300]	155 [60-285]

Figure 7.4: *Délai pour passage d'un rapport T4/T1 à 90 et 100 % (médiane et extrêmes)*

	Groupe 1 poids réel	Groupe 2 poids idéal	Valeur statistique
Délais pour T4/T1≥ 90% (sec)	98,1 +/- 39,9 IC 95 [64,7-131,5]	127,5 +/- 62 IC 95 [75,6-179,4]	p= 0,13
Délais pour T4/T1= 100% (sec)	133,1 +/- 71 IC 95 [73,7-192,5]	168,8 +/- 73,1 IC 95 [107,6-229,9]	p= 0,25

Figure 7.5: *Délai moyen pour l'obtention d'un rapport T4/T1 à 90 et 100 %*

Une approche un peu différente correspondant à l'analyse du rapport T4/T1 à 1, 2, 3, 4 et 5 minutes de la récupération d'un TOF à 100 % nous a permis d'évaluer le risque de recurarisation précoce. En effet, le Sugammadex, du fait de son mécanisme dose dépendante, peut lors de l'administration à posologies insuffisantes entrainer des phénomènes de recurarisation précoce. Les surveillances instrumentales mais aussi cliniques (réveil puis SSPI) n'ont pu mettre en évidence ce phénomène. Les valeurs présentées sont exprimées en moyenne +/- écart type.

	Groupe 1: poids réel	Groupe 2: poids idéal
TOF à 1 min (%)	93 +/- 10,3	90 +/- 12,8
TOF à 2 min (%)	105 +/- 4,1	95 +/- 8
TOF à 3 min (%)	102 +/- 7,8	98 +/- 11,7
TOF à 4 min (%)	103 +/- 6,6	103 +/- 7,4
TOF à 5 min (%)	104 +/- 3,5	104 +/- 9,3

Figure 7.6: *Valeur moyenne du TOF à 1, 2, 3, 4, 5 minutes de l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 %*

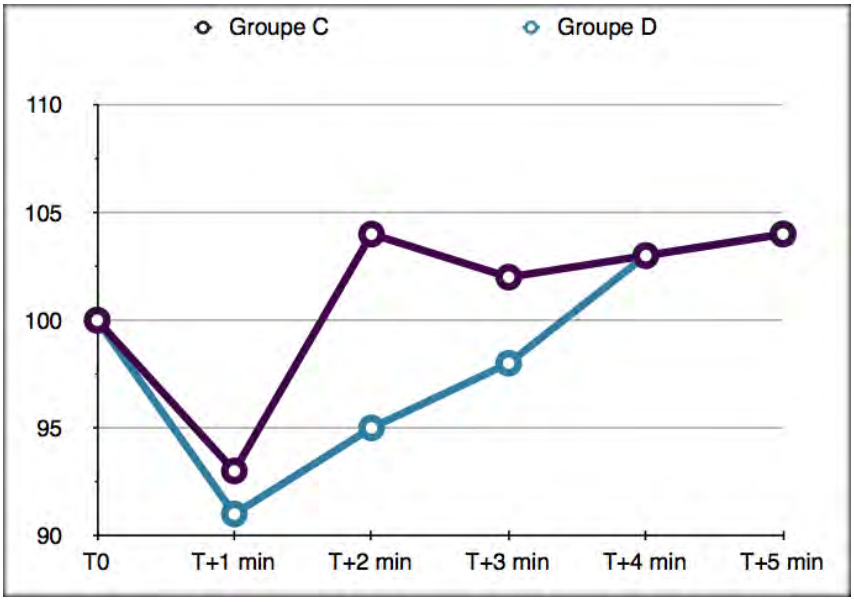


Figure 7.7: *Représentation graphique du TOF à 1, 2, 3, 4, 5 minutes après l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 %*

Chapitre 8

Discussion

8.1 Analyse de la méthode

8.1.1 Justification du protocole anesthésique

Le choix d'un protocole anesthésique adapté en chirurgie bariatrique est primordial. Il garantit une induction anesthésique en toute sécurité ainsi qu'un réveil rapide et de bonne qualité.

Le Propofol s'avère un agent particulièrement adapté pour l'induction anesthésique. En effet, son administration pouvant être titrée rend l'induction des patients obèses, même hypertendus ou cardiopathes aisée [115]. L'entretien de l'anesthésie par le Propofol en mode AIVOC se heurte aux limites des modèles pharmacocinétiques initialement développés pour les patients de poids normaux [116]. L'utilisation du desflurane, le moins liposoluble et le moins métabolisé des agents inhalés, s'est donc imposé comme l'hypnotique de référence pour l'entretien de l'anesthésie [117, 118].

Les propriétés pharmacologiques du Rémifentanil (petit volume de distribution, clairance élevée et absence d'effets résiduels) en font le morphinomimétique de choix pour l'anesthésie de l'obèse morbide [119, 120].

Le Rocuronium, calculé sur le poids idéal, s'avère un curare particulièrement adapté pour l'anesthésie du patient obèse [121]. Il garantit d'excellentes conditions d'intubation [122], même lors de la réalisation d'induction en séquence rapide [123]. De récentes données montrent que le Rocuronium s'avère plus facilement réversible que la Succinylcholine [124]. De plus, son antagonisation en fin d'intervention par le Sugammadex assure un réveil rapide et limite le risque de curarisation résiduelle [53].

8.1.2 Justification d'une étude d'équivalence

Notre étude s'est attachée à comparer deux posologies de Sugammadex permettant l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 % en moins de 3 minutes. L'hypothèse sous-tendue était qu'à 3 minutes de l'injection, la dose de Sugammadex calculée sur le poids idéal avait une efficacité équivalente à celle calculée sur le poids réel. Il est logique, vu le mode d'action dose dépendant du Sugammadex [125], que l'administration d'une posologie plus importante permette une antagonisation plus rapide. Cependant, un délai statistiquement significatif n'est pas forcément cliniquement pertinent.

En effet, outre l'antagonisation des curares, le réveil puis l'extubation n'est réalisable qu'après l'élimination de l'ensemble des drogues anesthésiques (hypnotique et morphinomimétique compris). Ainsi même en utilisant des drogues rapidement réversibles (Desflurane et Rémifentanil), un délai d'au moins 3 minutes est requis pour obtenir des conditions compatibles avec un réveil et une extubation en toute sécurité. Ce délai de 3 minutes est retrouvé dans toutes les récentes études traitant de la problématique du Sugammadex en chirurgie bariatrique. En effet, dans le travail de Van Lancker et al., le délai moyen d'extubation dans le groupe contrôle (Sugammadex selon le poids réel) était de 326,8 secondes, le délai moyen d'ouverture des yeux était quant à lui de 345,8 secondes [95]. Llaurado et al., retrouvait des données similaires avec un délai moyen d'extubation de 220 secondes [94].

Il est donc apparu pertinent d'élaborer une étude ayant des applications cliniques pratiques. Ainsi, il a été estimé qu'une différence serait considérée comme significative à partir d'un délai de 3 minutes après l'injection du Sugammadex. L'hypothèse sous-tendue est que le Sugammadex administré à une dose calculée selon le poids idéal a la même efficacité qu'une dose calculée selon le poids réel. Une étude d'équivalence évaluant la récupération du T4/T1 à 3 minutes a ainsi été élaborée.

8.2 Analyse des résultats

L'analyse statistique de nos résultats ne met pas en évidence de différence significative entre le groupe poids réel et le groupe poids idéal pour la récupération d'un TOF à 90 % (p=0,13) puis à 100 % (p=0,25). Ainsi les deux groupes ont récupéré une force musculaire adaptée en moins de 3 minutes. Le maintien du monitorage neuromusculaire pendant les 5 minutes suivant l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 % était destiné à dépister d'éventuels phénomènes de recurarisation. Il n'a pas été noté de rebond évident de la curarisation même si un TOF à 93 % dans le groupe poids réel et à 90 % dans le groupe poids idéal a été relevé à 1 minute. Par ailleurs, aucun épisode de détresse respiratoire aigüe n'a été enregistré en SSPI.

Une analyse plus approfondie de nos résultats a mis en évidence des patients pour lesquels l'antagonisation complète du bloc neuromusculaire n'était pas obtenue au bout de 3 minutes. Ces délais ont été observés dans les 2 groupes. Ainsi, un sujet du groupe poids réel a obtenu un TOF à 100 % à 300 secondes de l'administration du Sugammadex (valeur extrême de l'étude). Le même phénomène a été constaté dans le groupe poids idéal, avec un sujet mettant 285 secondes pour obtenir un TOF à 100 %. Dans ce contexte, ces valeurs extrêmes présentes dans les 2 groupes ne peuvent s'expliquer par un sous-dosage en Sugammadex. Des observations similaires ont été rapportées dans la littérature. Ainsi, dans l'étude observationnelle de Llaurado, un délai allant jusqu'à 300 secondes a été

noté pour l'obtention d'un rapport T4/T1 à 90 % [94]. Van Lancker notait les même observations dans son article [95]. Dans l'ensemble des travaux analysant l'antagonisation du Rocuronium par le Sugammadex chez le patient obèse [93, 94, 95], les délais moyens d'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 % étaient jusqu'à deux fois plus longs que ceux observés chez les sujets non obèses (délai moyen de 72 secondes dans l'étude de Sorgenfrei contre 133 secondes dans notre travail) [53]. Cette variabilité est vraisemblablement lié aux modifications de répartition entre masse maigre et masse grasse observées chez le patient obèse [77]. Ces sujets sont ainsi surnommés dans la littérature "slow responders" [126].

Les résultats de notre étude rejoignent les conclusions des travaux de Van Lancker et al. et de Gazynski et al. [93, 95]. En effet, ces deux articles observent eux aussi qu'il n'est pas nécessaire d'administrer le Sugammadex selon le poids réel pour obtenir une décurarisation rapide et complète.

Dans le travail de Van Lancker et al., 4 doses de Sugammadex étaient comparées : Poids idéal (IBW), IBW + 20 %, IBW + 40 % et poids réel [95]. La formule retenue pour calculer le poids idéal est différente de celle utilisée dans notre étude [127]. Cette formule s'avère plus stricte et les valeurs de poids idéal obtenues dans notre travail se rapprochent des valeurs IBW + 20 % de l'étude de Van Lancker [128]. Dans ce travail, l'auteur ne met pas en en évidence de différence significative entre le groupe poids réel et IBW + 40 % pour le délai d'obtention d'un rapport T4/T1 à 90 %. Il retrouve par contre un délai statistiquement plus long dans les groupes IBW et IBW + 20 % comparé au groupe poids réel. Dans ces 2 groupes, les délais d'obtention d'un rapport T4/T1 à 90 % sont respectivement de 188,9 secondes pour le groupe IBW, 154,6 secondes pour le groupe IBW + 20 % contre 128,8 secondes dans le groupe poids réel. Même si une différence statistique est relevée, ces délais restent courts et n'ont pas de traduction clinique. En effet, les délais d'extubation et d'ouverture des yeux ne sont pas significatifs entre les 4 groupes.

L'étude de Gaszynski et al. réalisée en chirurgie bariatrique, évalue la rapidité de récupération de la force neuromusculaire après l'administration soit d'une dose de Sugammadex soit d'une dose de Neostigmine calculée selon un poids corrigé [93]. La formule de poids corrigé utilisée s'approchant de notre formule de poids idéal. Le groupe Sugammadex comparé au groupe Néostigmine obtient 3 fois plus rapidement un rapport T4/T1 à 90 %. L'analyse plus précise du groupe Sugammadex montre que l'antagonisation du bloc neuromusculaire est obtenue en moins de 3 minutes (délai moyen de 164,1 secondes) et qu'aucun phénomène de recurarisation instrumentale et clinique n'est relevé en SSPI.

Dans un travail récent publié par Llaurado et al., l'intérêt clinique de calculer la dose de Sugammadex selon le poids idéal chez le patient obèse est remis en question [94]. Dans cette étude observationnelle, le délai d'obtention d'un rapport T4/T1 $>$ 90 % après l'administration d'une dose de Sugammadex calculé selon le poids idéal était analysé. Le délai moyen d'antagonisation du bloc neuromusculaire profond (TOF=2) était mesuré à 113 secondes. Par ailleurs, si à 2 minutes l'objectif de TOF n'était pas obtenu, une nouvelle dose de Sugammadex (même posologie) était administrée. 23,4 % des patients ont ainsi bénéficié d'une deuxième dose. Le délai moyen d'extubation était mesuré à 220 secondes. Aucune détresse respiratoire aigüe n'était rapportée en SSPI.

Au vu des résultats, Llaurado et al., estiment qu'on ne peut se permettre d'administrer le Sugammadex à une autre posologie que celle calculée selon le poids réel. Ce point de vue, se justifie selon les auteurs par la nécessité d'une part d'administrer à certains patients une 2ème dose de Sugammadex et d'autre part, par l'existence de 3 patients n'ayant pas obtenu un rapport T4/T1$>$90 % à 4 minutes de l'injection du Sugammadex (valeur extrême : 300 secondes). Ces patients, surnomés "slow responders", ne se différenciaient en rien des autres patients. Les auteurs estimaient, pour ces patients en particulier, le risque de curarisation résiduelle trop important pour autoriser l'administration du Sugammadex à une autre posologie que celle calculée sur le poids réel.

Plusieurs éléments de ce travail amènent à discussion. L'observation de "slow responders" est connue et n'est pas spécifique des patients obèses. En effet, dans les études princeps du Sugammadex, études réalisées chez des patients de poids normal, des répondeurs tardifs avaient déjà été constatées [53, 54]. Dans le travail de Van Lancker, des valeurs extrêmes étaient relevées dans les 3 groupes où la dose de Sugammadex était ajustée mais aussi dans le groupe témoin. Dans ce contexte, il est difficile, d'imputer ces variabilités de délai de décurarisation à l'adaptation de la posologie du Sugammadex selon le poids idéal. Les variations inter-individuelles observées dans la répartition des masses grasses et maigres chez l'obèse sont probablement une piste pour expliquer ces résultats divergents. De plus, la réinjection à 2 minutes d'une nouvelle dose de Sugammadex, considérant la première comme insuffisante, est un délai particulièrement court et sans fondement clinique évident. Il est probable, les auteurs le reconnaissent d'ailleurs, que si un délai plus long avait été défini, beaucoup moins de patients auraient bénéficié d'une seconde dose.

La méthodologie de l'étude de Llaurado impose quelques remarques. L'étude de design observationnel présente un biais de sélection évident. En effet, la répartition des patients entre le groupe bloc profond et bloc très profond se fait selon le niveau du bloc neuromusculaire en fin d'intervention. Les durées d'intervention et les doses de Rocuronium étant similaires, les patients sont répartis dans les différents groupes selon leur sensibilité propre au Rocuronium. Ainsi, le groupe bloc profond correspond aux patients les plus résistants au Rocuronium et le groupe très profond, aux patients les plus sensibles. Dans ce contexte de variabilité inter-individuelle comme mode de répartition des patients dans les différents groupes, il parait difficile d'aboutir à des conclusions sur les délais de décurarisation et sur les risques potentiels de curarisation résiduelle. L'absence d'homogénéisation du protocole d'anesthésie avec l'utilisation pour certains patients de Succinylcholine à l'induction soulève un autre problème. En effet, il ne peut être exclu,

dans les cas où la Succinylcholine a été utilisée, que des délais de décurarisation jugés trop longs soient en rapport avec un déficit en pseudocholinesestérase.

Un cas clinique de curarisation résiduelle a été rapporté après utilisation de Sugammadex en chirurgie bariatrique [129]. Il était décrit l'apparition en SSPI d'une détresse respiratoire aigüe sévère, 10 minutes après l'antagonisation d'un bloc neuromusculaire profond (TOF=2) par du Sugammadex à la dose de 1,74 mg/kg de poids réel. Selon les auteurs, le monitorage du bloc neuromusculaire en fin d'intervention était fonctionnel et l'obtention d'un rapport T4/T1>90 % avait été un pré-requis indispensable à l'extubation. Le contrôle du niveau de curarisation lors de l'épisode aigüe mettait en évidence un TOF à 1. Une dose additionnelle de 200 mg de Sugammadex permettait la résolution définitive de cet incident. Vu la description clinique, il ne peut être exclu un phénomène de curarisation résiduelle. Ce cas clinique illustre l'importance d'une surveillance prolongée des patients obèses en SSPI, sujets particulièrement sensible à l'hypoxémie [130].

Cependant, l'utilisation de deux monitorages neuromusculaires différents, kinémyographie en salle d'opération et accélérométrie en salle de réveil est incontestablement une source d'erreur potentielle. Un surdosage en morphiniques peut aussi expliquer la symptomatologie. En effet, le Sufentanil en bolus itératifs s'accumule de manière importante dans le compartiment central et n'est donc pas forcément le morphinomimétique le plus adapté chez le patient obèse [131].

8.3 Perspectives d'avenir

La pharmacocinétique du Sugammadex chez le sujet obèse reste en grande partie indéterminée. Les différents articles cités et notre travail constituent les premiers éléments de réponse. Dans les différentes études, il est observé une certaine variabilité des résultats avec la mise en évidence des "slow responders". Cette variabilité est vraisemblablement corrélée aux modifications importantes observées chez le sujet obèse dans la répartition

entre masse maigre et masse grasse. L'analyse des données démographiques et des données anesthésiques n'a pu à ce jour objectiver de facteurs prédictifs évidents pour identifier ces sujets. Une étude combinée des données de la décurarisation avec les résultats d'une impédancemétrie préopératoire permettrait peut être de mieux comprendre ce phénomène [132] et donc d'identifier ces patients pour mieux les appréhender.

Le coût d'utilisation du sugammadex et son impact médicoéconomique sur le budget d'un bloc opératoire commence à être évalué [133, 134]. Le surcoût lié à son utilisation est visiblement compensé par des durées de séjour en SSPI plus courtes et des inters temps opératoires raccourcis [135]. Des données chiffrées précises comme il en existe pour le Desflurane, autre médicament anesthésique coûteux, ne sont pas encore disponibles [136]. Le rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du Sugammadex tend vers une généralisation de son utilisation. En effet, sa rapidité d'action même pour les blocs très profonds et ses faibles effets secondaires en font actuellement l'antagoniste des curares le plus abouti et le plus adapté à la pratique clinique quotidienne [137].

Dans la logique budgétaire actuelle, la juste dépense devient une responsabilité collective et des raisonnements en terme de rapport coût/efficacité s'avèrent indispensables. Ce travail en est un exemple. En effet, la diminution de plus de moitié des doses de Sugammadex entraine une réduction des coût d'utilisation sans pour autant altérer l'efficacité clinique et la sécurité du patient. Une réflexion similaire concernant les très faibles niveaux de curarisation (TOF=4) pourrait être développée. On peut penser que des posologies inférieures à celles préconisées pourraient s'avérer aussi efficaces. Des études de ce type ont déjà été réalisées concernant l'adaptation des posologies de Néostigmine pour l'antagonisation des faibles niveaux de curarisation [111].

Chapitre 9

Conclusion

Ce travail est à ce jour la deuxième étude prospective, randomisée et en double aveugle s'intéressant à la problématique de l'adaptation de la posologie du Sugammadex chez le sujet obèse. L'antagonisation d'un bloc neuromusculaire profond par du Sugammadex calculé selon le poids idéal s'avère efficace et adaptée à la pratique clinique quotidienne. Un monitorage rigoureux de la curarisation doit être nécessairement associé. De part sa méthodologie, ce travail est original et se distingue des autres études publiées sur ce sujet. Tout en élaborant une méthodologie statistiquement valide, les auteurs se sont attachés à établir une étude cliniquement pertinente.

D'autres études sont cependant nécessaires pour appréhender totalement la pharmacologie du Sugammadex chez le sujet obèse et ainsi adapter au mieux sa posologie.

Bibliographie

[1] Whittaker VP. The organization of the cholinergic synapse. Keio J Med. 1988 Sep ;37(3) :234–54.

[2] Goodman BE. Channels active in the excitability of nerves and skeletal muscles across the neuromuscular junction : basic function and pathophysiology. Adv Physiol Educ. 2008 Jun ;32(2) :127–35.

[3] Savarese. pharmacologie des myorelaxants. Miller RD ; 1996.

[4] Meistelman C. Physiologie de la transmission neuromusculaire. Dallens ; 2004.

[5] Andrews JI, Kumar N, van den Brom RH, Olkkola KT, Roest GJ, Wright PM. A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. Acta Anaesthesiol Scand. 1999 Jan ;43(1) :4–8.

[6] Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. Br J Anaesth. 1992 Sep ;69(3) :269–73.

[7] Paton WD, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. J Physiol. 1967 Jul ;191(1) :59–90.

[8] Bowman WC, Prior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci. 1990 ;604 :69–81.

[9] Devcic A, Munshi CA, Gandhi SK, Kampine JP. Antagonism of mivacurium neuromuscular block : neostigmine versus edrophonium. Anesth Analg. 1995 Nov ;81(5) :1005–9.

[10] Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation : a randomized controlled trial. Anesthesiology. 2003 May ;98(5) :1049–56.

[11] Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. Anesthesiology. 1990 Nov ;73(5) :870–5.

[12] Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. Anesthesiology. 1991 May ;74(5) :833–7.

[13] Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anaesth. 1992 Sep ;39(7) :665–9.

[14] Kirov K, Motamed C, Combes X, Duvaldestin P, Dhonneur G. [Sensitivity to atracurium in the lateral abdominal muscles]. Ann Fr Anesth Reanim. 2000 Dec ;19(10) :734–8.

[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 Apr ;92(4) :977–84.

[16] Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. Anesthesiology. 1967 ;28(2) :327–36.

[17] Vanlinthout LE, Booij LH, van Egmond J, Robertson EN. Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. Br J Anaesth. 1996 Mar ;76(3) :389–95.

[18] Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. Anesthesiology. 2001 Jul ;95(1) :96–101.

[19] Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. Anesthesiology. 1985 Oct ;63(4) :440–3.

[20] Brull SJ. Indicators of recovery of neuromuscular function : time for change ? Anesthesiology. 1997 Apr ;86(4) :755–7.

[21] Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jørgensen B, Ording H, Engbaek J, Nielsen A. Posttetanic count (PTC) : a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology. 1981 Oct ;55(4) :458–61.

[22] Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS) : a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. Br J Anaesth. 1989 Mar ;62(3) :274–8.

[23] Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation : a comparison with train-of-four. Anesthesiology. 1989 Apr ;70(4) :578–81.

[24] Torda TA. Monitoring neuromuscular transmission. Anaesth Intensive Care. 2002 Apr ;30(2) :123–33.

[25] Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F, Fisher D, Hunter J, Kampmann JP, et al. Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents : good clinical research practice (GCRP). Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Nov ;44(10) :1169–90.

[26] Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT. Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. Anesthesiology. 1989 Sep ;71(3) :391–5.

[27] Kopman AF. The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. Anesthesiology. 1985 Aug ;63(2) :208–11.

[28] Weber S, Muravchick S. Electrical and mechanical train-of-four responses during depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blockade. Anesth Analg. 1986 Jul ;65(7) :771–6.

[29] Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK. Measurement of acceleration : a new method of monitoring neuromuscular function. Acta Anaesthesiol Scand. 1988 Jan ;32(1) :45–8.

[30] Molliex S, Berset JC, Billard V, Bunouf E, Delort-Laval S, Frering B, et al. [Airway management in adult anesthesia except with the exception of difficult intubation. Recommendations of the jury. Short text–2000]. Ann Fr Anesth Reanim. 2003 Oct ;22(8) :745–9.

[31] Debaene B, Meistelman C, Beaussier M, Lienhart A. Visual estimation of train-of-four responses at the orbicularis oculi and posttetanic count at the adductor pollicis during intense neuromuscular block. Anesth Analg. 1994 Apr ;78(4) :697–700.

[32] Plaud B, Debaene B, Lequeau F, Meistelman C, Donati F. Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Anesthesiology. 1996 Jul ;85(1) :77–81.

[33] Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, et al. 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 Anaesthesiol Scand. 1997 Oct ;41(9) :1095–1103.

[34] Arbous MS, Meursing AEE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HHAJM, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. Anesthesiology. 2005 Feb ;102(2) :257–68 ; quiz 491–2.

[35] CdC S. Indications de la curarisation en anesthésie. Annales françaises d'anesthésie réanimation. 2000 ;19 :34–7.

[36] Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. Anesthesiology. 1989 Mar ;70(3) :381–5.

[37] Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. Anesthesiology. 1993 Apr ;78(4) :693–9.

[38] Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans : simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. Anesthesiology. 1997 Nov ;87(5) :1035–43.

[39] Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. Anesthesiology. 1979 Jun ;50(6) :539–41.

[40] 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 Mar ;84(3) :394–5.

[41] 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 May ;98(5) :1042–8.

[42] Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. [French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults]. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 Jun ;27(6) :483–9.

[43] Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. Acta Anaesthesiol Scand. 1992 Oct ;36(7) :710–5.

[44] 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 Jul ;107(1) :130–7.

[45] Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block : a survey of management. Br J Anaesth. 2005 Nov ;95(5) :622–6.

[46] Fiekers JF. Concentration-dependent effects of neostigmine on the endplate acetylcholine receptor channel complex. J Neurosci. 1985 Feb ;5(2) :502–14.

[47] Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. Anesthesiology. 2002 Jan ;96(1) :45–50.

[48] Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK, Pedersen HS, Jensen EW. Optimum time for neostigmine reversal of atracurium-induced neuromuscular blockade. Can J Anaesth. 1996 Sep ;43(9) :932–8.

[49] Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. Anesthesiology. 1992 Oct ;77(4) :785–805.

[50] 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 May ;40(5) :574–8.

[51] Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2 : should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory ? Anesth Analg. 2004 Jan ;98(1) :102–6, table of contents.

[52] Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium : a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. Anesthesiology. 2009 May ;110(5) :1020–5.

[53] Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex : a dose-finding and safety study. Anesthesiology. 2006 Apr ;104(4) :667–74.

[54] Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, et al. Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia : a dose-response relationship. Br J Anaesth. 2010 Nov ;105(5) :610–9.

[55] Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. Anesthesiology. 2003 Sep ;99(3) :632–7 ; discussion 6A.

[56] Basdevant A, Laville M, Ziegler O. [Practice guideline for the diagnosis, prevention, treatment of obesity in France. Groupe de Travail charge de la mise au point des "Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des Obésités en France"]. Diabetes Metab. 1998 ;24 Suppl 2 :10–42.

[57] Fontbonne A, Thibult N, Eschwège E, Ducimetière P. Body fat distribution and coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus : the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. Diabetologia. 1992 May ;35(5) :464–8.

[58] ObÉpi-Roche 2009. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. ;.

[59] Gugliotti D, Grant P, Jaber W, Aboussouan L, Bae C, Sessler D, et al. Challenges in cardiac risk assessment in bariatric surgery patients. Obes Surg. 2008 Jan ;18(1) :129–33.

[60] Kaw R, Aboussouan L, Auckley D, Bae C, Gugliotti D, Grant P, et al. Challenges in pulmonary risk assessment and perioperative management in bariatric surgery patients. Obes Surg. 2008 Jan ;18(1) :134–8.

[61] Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. Ann Intern Med. 1983 Dec ;99(6) :757–61.

[62] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002 Aug ;347(5) :305–13.

[63] Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. Am Heart J. 1995 Feb ;129(2) :273–81.

[64] Drenick EJ, Fisler JS. Sudden cardiac arrest in morbidly obese surgical patients unexplained after autopsy. Am J Surg. 1988 Jun ;155(6) :720–6.

[65] Duflou J, Virmani R, Rabin I, Burke A, Farb A, Smialek J. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. Am Heart J. 1995 Aug ;130(2) :306–13.

[66] Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period : the Manitoba Study. Am J Cardiol. 1977 Mar ;39(3) :452–8.

[67] Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. Am J Med Sci. 1993 Aug ;306(2) :117–23.

[68] Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. JAMA. 1978 Oct ;240(15) :1607–10.

[69] Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. Prog Cardiovasc Dis. 1999 ;42(1) :39–58.

[70] Luce JM. Respiratory complications of obesity. Chest. 1980 Oct ;78(4) :626–31.

[71] Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. Am Rev Respir Dis. 1983 Sep ;128(3) :501–6.

[72] Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. Anesth Analg. 1998 Sep ;87(3) :654–60.

[73] Pelosi P, Croci M, Calappi E, Mulazzi D, Cerisara M, Vercesi P, et al. Prone positioning improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. Anesth Analg. 1996 Sep ;83(3) :578–83.

[74] Eichenberger AS, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, et al. Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis : an underestimated problem. Anesth Analg. 2002 Dec ;95(6) :1788–92, table of contents.

[75] Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. Am J Med Sci. 1999 Nov ;318(5) :293–7.

[76] Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth. 2000 Jul ;85(1) :91–108.

[77] Ingrande J, Lemmens HJM. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. Br J Anaesth. 2010 Dec ;105 Suppl 1 :i16–23.

[78] Lemmens HJm. Perioperative pharmacology in morbid obesity. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Aug ;23(4) :485–91.

[79] Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient : pharmacokinetic considerations. J Clin Anesth. 2005 Mar ;17(2) :134–45.

[80] Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. Clin Pharmacokinet. 1982 ;7(2) :108–24.

[81] Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet. 2000 Sep ;39(3) :215–31.

[82] Wasan KM, Lopez-Berestein G. The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers. Arch Med Res. 1993 ;24(4) :395–401.

[83] Barbeau P, Litaker MS, Woods KF, Lemmon CR, Humphries MC, Owens S, et al. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths : effects of exercise and adiposity. J Pediatr. 2002 Sep ;141(3) :415–20.

[84] Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. Am J Med. 1988 Jun ;84(6) :1053–60.

[85] Snider RD, Kruse JA, Bander JJ, Dunn GH. Accuracy of estimated creatinine clearance in obese patients with stable renal function in the intensive care unit. Pharmacotherapy. 1995 ;15(6) :747–53.

[86] Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology. 2000 Jun ;118(6) :1117–23.

[87] Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Halevy JD, Diaz J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient. Anesth Analg. 1992 Apr ;74(4) :515–8.

[88] Varin F, Ducharme J, Théorêt Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. Clin Pharmacol Ther. 1990 Jul ;48(1) :18–25.

[89] Pühringer FK, Keller C, Kleinsasser A, Giesinger S, Benzer A. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. Eur J Anaesthesiol. 1999 Aug ;16(8) :507–10.

[90] Bentley JB, Borel JD, Vaughan RW, Gandolfi AJ. Weight, pseudocholinesterase activity, and succinylcholine requirement. Anesthesiology. 1982 Jul ;57(1) :48–9.

[91] Rose JB, Theroux MC, Katz MS. The potency of succinylcholine in obese adolescents. Anesth Analg. 2000 Mar ;90(3) :576–8.

[92] Suzuki T, Masaki G, Ogawa S. Neostigmine-induced reversal of vecuronium in normal weight, overweight and obese female patients. Br J Anaesth. 2006 Aug ;97(2) :160–3.

[93] Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. Br J Anaesth. 2012 Feb ;108(2) :236–9.

[94] Llauradó S, Sabaté A, Ferreres E, Camprubí I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. Anesthesiology. 2012 Jul ;117(1) :93–8.

[95] Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. Anaesthesia. 2011 Aug ;66(8) :721–5.

[96] Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. CMAJ. 2007 Apr ;176(8) :S1–13.

[97] Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, et al. Obesity surgery : evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Surg Endosc. 2005 Feb ;19(2) :200–21.

[98] DePaula AL, Macedo ALV, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. Surg Endosc. 2008 Mar ;22(3) :706–16.

[99] Rodde-Dunet MH, Marty M, Païta M, Fender P, Allemand H. [Bariatric surgery in France : results of a nationwide prospective survey]. Ann Chir. 2005 Jun ;130(5) :309–17.

[100] Mason EE, Doherty C, Cullen JJ, Scott D, Rodriguez EM, Maher JW. Vertical gastroplasty : evolution of vertical banded gastroplasty. World J Surg. 1998 Sep ;22(9) :919–24.

[101] DeMaria EJ, Sugerman HJ, Kellum JM, Meador JG, Wolfe LG. Results of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypasses to treat morbid obesity. Ann Surg. 2002 May ;235(5) :640–5 ; discussion 645–7.

[102] Laville M, Romon M, Chavrier G, Guy-Grand B, Krempf M, Chevallier JM, et al. Recommendations regarding obesity surgery. Obes Surg. 2005 ;15(10) :1476–80.

[103] Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). Obes Surg. 1998 Oct ;8(5) :487–99.

[104] Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004 Dec ;351(26) :2683–93.

[105] White S, Brooks E, Jurikova L, Stubbs RS. Long-term outcomes after gastric bypass. Obes Surg. 2005 Feb ;15(2) :155–63.

[106] Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Sugarman HJ, et al. Meta-analysis : surgical treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005 Apr ;142(7) :547–59.

[107] Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery : a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004 Oct ;292(14) :1724–37.

[108] Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, Langkafel M, Senf W, Hebebrand J. Does obesity surgery improve psychosocial functioning ? A systematic review. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Nov ;27(11) :1300–14.

[109] Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jan ;175(1) :9–15.

[110] Schumann R, Jones SB, Ortiz VE, Connor K, Pulai I, Ozawa ET, et al. Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. Obes Res. 2005 Feb ;13(2) :254–66.

[111] 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 Jan ;112(1) :34–40.

[112] Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JMKH. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. Anesth Analg. 2007 Mar ;104(3) :582–4.

[113] Fuchs-Buder T. Less is not always more : sugammadex and the risk of under-dosing. Eur J Anaesthesiol. 2010 Oct ;27(10) :849–50.

[114] King M, Sujirattanawimol N, Danielson DR, Hall BA, Schroeder DR, Warner DO. Requirements for muscle relaxants during radical retropubic prostatectomy. Anesthesiology. 2000 Dec ;93(6) :1392–7.

[115] Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. Anesthesiology. 1993 Apr ;78(4) :657–65.

[116] Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, et al. Predictive performance of 'Servin's formula' during BIS-guided propofol-remifentanil target-controlled infusion in morbidly obese patients. Br J Anaesth. 2007 Jan ;98(1) :66–75.

[117] De Baerdemaeker LEC, Struys MMRF, Jacobs S, Den Blauwen NMM, Bossuyt GRPJ, Pattyn P, et al. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients : a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. Br J Anaesth. 2003 Nov ;91(5) :638–50.

[118] Vallejo MC, Sah N, Phelps AL, O'Donnell J, Romeo RC. Desflurane versus sevoflurane for laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. J Clin Anesth. 2007 Feb ;19(1) :3–8.

[119] De Baerdemaeker LEC, Jacobs S, Den Blauwen NMM, Pattyn P, Herregods LLG, Mortier EP, et al. Postoperative results after desflurane or sevoflurane combined with remifentanil in morbidly obese patients. Obes Surg. 2006 Jun ;16(6) :728–33.

[120] Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanil or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. Obes Surg. 2004 Apr ;14(4) :498–503 ; discussion 504.

[121] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. Anesth Analg. 2004 Oct ;99(4) :1086–9, table of contents.

[122] Sparr HJ, Luger TJ, Heidegger T, Putensen-Himmer G. Comparison of intubating conditions after rocuronium and suxamethonium following "rapid-sequence induction" with thiopentone in elective cases. Acta Anaesthesiol Scand. 1996 Apr ;40(4) :425–30.

[123] Tang L, Li S, Huang S, Ma H, Wang Z. Desaturation following rapid sequence induction using succinylcholine vs. rocuronium in overweight patients. Acta Anaesthesiol

Scand. 2011 Feb ;55(2) :203–8.

[124] Sørensen MK, Bretlau C, Gätke MR, Sørensen AM, Rasmussen LS. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine : a randomized trial. Br J Anaesth. 2012 Apr ;108(4) :682–9.

[125] Meistelman C, Fuchs-Buder T. [Pharmacology of sugammadex]. Ann Fr Anesth Reanim. 2009 Sep ;28 Suppl 2 :S51–6.

[126] Sabaté A, Llauradó S. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. Anaesthesia. 2012 Jun ;67(6) :682 ; author reply 682–3.

[127] Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. Ann Pharmacother. 2000 Sep ;34(9) :1066–9.

[128] Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. Acta Anaesthesiol Scand. 1996 Jan ;40(1) :59–74.

[129] Le Corre F, Nejmeddine S, Fatahine C, Tayar C, Marty J, Plaud B. Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. Can J Anaesth. 2011 Oct ;58(10) :944–7.

[130] Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. Anesthesiology. 1994 Aug ;81(2) :410–8.

[131] Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. Anesth Analg. 1991 Dec ;73(6) :790–3.

[132] Berstad P, Randby A, Seim Ekeland G, Ulveland H, Omland T, Almendingen K. Body fat and fat-free mass measured by bioelectric impedance spectroscopy and dual-energy X-ray absorptiometry in obese and non-obese adults. Br J Nutr. 2012 Apr ;107(8) :1192–200.

[133] Raft J, Chenot ED, Longrois D, Meistelman C. [Analysis of neuromuscular blocking drugs and sugammadex expenses, one year after its introduction into routine clinical practice]. Ann Fr Anesth Reanim. 2011 Oct ;30(10) :758–9.

[134] Ledowski T, Hillyard S, Kozman A, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, et al. Unrestricted access to sugammadex : impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. Anaesth Intensive Care. 2012 Mar ;40(2) :340–3.

[135] Fuchs-Buder T, Meistelman C, Schreiber JU. Is sugammadex economically viable for routine use. Curr Opin Anaesthesiol. 2012 Apr ;25(2) :217–20.

[136] Beaussier M, Decorps A, Tilleul P, Megnigbeto A, Balladur P, Lienhart A. Desflurane improves the throughput of patients in the PACU. A cost-effectiveness comparison with isoflurane. Can J Anaesth. 2002 Apr ;49(4) :339–46.

[137] Plaud B. [Sugammadex : something new to improve patient safety or simply a gadget ?]. Ann Fr Anesth Reanim. 2009 Sep ;28 Suppl 2 :S64–9.

VU

NANCY, le **24 juillet 2012**
Le Président de Thèse

Professeur C. MEISTELMAN

NANCY, le **26 juillet 2012**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 4055

NANCY, le 28/08/2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

CONTEXTE: Un des problèmes chez l'obèse est qu'il est particulièrement difficile de définir les posologies des médicaments du fait de variations pharmacologiques complexes. Le Sugammadex étant une molécule récemment développée (AMM datant du 25/08/2008), il n'existe à ce jour que très peu de données pharmacologiques concernant son utilisation chez le patient obèse. Cette étude avait pour but de définir si la posologie du Sugammadex permettant l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100 % en moins de 3 minutes peut se calculer à partir du poids réel ou du poids idéal.

METHODES: Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle et multicentrique menée conjointement au CHU de Nancy et au CHU de Strasbourg. Le design du protocole de recherche était une étude d'équivalence à 3 minutes. Le travail était réalisé sur 16 patients bénéficiant d'une chirurgie bariatrique avec intubation oro-trachéale et curarisation peropératoire.

RESULTATS: L'analyse en comparaison des deux groupes ne permettait pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative dans la rapidité de récupération de la force musculaire à 3 minutes de l'injection du Sugammadex (p=0,25). Une approche un peu différente correspondant à l'analyse du rapport T4/T1 à 1, 2, 3, 4 et 5 minutes de la récupération d'un TOF à 100 % nous a permis d'évaluer le risque de recurarisation précoce. Les surveillances instrumentales mais aussi cliniques (réveil puis SSPI) n'ont pu mettre en évidence ce phénomène.

CONCLUSION: L'antagonisation d'un bloc neuromusculaire profond par du Sugammadex calculé selon le poids idéal s'avère efficace et adaptée à la pratique clinique quotidienne.

Ideal versus real body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients for laparoscopic bariatric surgery.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2012

Mots clés : Sugammadex, chirurgie bariatrique, poids réel, poids idéal, bloc neuromusculaire profond, curarisation résiduelle.

Université de LORRAINE - Faculté de Médecine de NANCY

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
