ECOLE D'INFIRMIER(E)S ANESTHESISTES DIPLOME(E)S D'ETAT

ÉTUDE DE L'ANTAGONISATION DE LA CURARISATION RESIDUELLE EN CHIRURGIE BARIATRIQUE

Étude NEOCURE

Par

Guillaume BEAUMATIN

Sous la direction de

Dr Matthieu BOISSON

Médecin Anesthésiste Réanimateur - CHU de Poitiers

Mr Matthieu CLERGEAU

Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat - CHU de Poitiers

Septembre 2020

UE 7 : MEMOIRE PROFESSIONNEL

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat d'Infirmier Anesthésiste

Liberté • Égalité • Fraternité
« RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

PRÉFET DE LA RÉGION NOUVELLE-AQUITAINE

Charte anti-plagiat de la Direction régionale et départementale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale Nouvelle-Aquitaine

La Direction régionale et départementale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale Nouvelle-Aquitaine délivre sous l'autorité du Préfet de région les diplômes du travail social et des auxiliaires médicaux et sous l'autorité du Ministre chargé des sports les diplômes du sport et de l'animation.

Elle est également garante de la qualité des enseignements délivrés dans les dispositifs de formation préparant à l'obtention de ces diplômes.

C'est dans le but de garantir la valeur des diplômes qu'elle délivre et la qualité des dispositifs de formation qu'elle évalue que les directives suivantes sont formulées à l'endroit des étudiants et stagiaires en formation.

Article 1 : Tout étudiant et stagiaire s'engage à faire figurer et à signer sur chacun de ses travaux, deuxième de couverture, l'engagement suivant :

Je soussigné……

atteste avoir pris connaissance de la charte anti-plagiat élaborée par la DRDJSCS Nouvelle-Aquitaine et de m'y être conformé.

et certifie que le mémoire/dossier présenté étant le fruit de mon travail personnel, il ne pourra être cité sans respect des principes de cette charte

Fait à …… Le ***Suivi de la signature.***

Article 2 :

« Le plagiat consiste à insérer dans tout travail, écrit ou oral, des formulations, phrases, passages, images en les faisant passer pour siens. Le plagiat est réalisé de la part de l'auteur du travail (devenu le plagiaire) par l'omission de la référence correcte aux textes ou aux idées d'autrui et à leur source »[1].

Article 3 :

Tout étudiant, tout stagiaire s'engage à encadrer par des guillemets tout texte ou partie de texte emprunté(e) ; et à faire figurer explicitement dans l'ensemble de ses travaux les références des sources de cet emprunt. Ce référencement doit permettre au lecteur et correcteur de vérifier l'exactitude des informations rapportées par consultation des sources utilisées.

Article 4 :

Le plagiaire s'expose aux procédures disciplinaires prévues au règlement intérieur de l'établissement de formation.

En application du Code de l'éducation[2] et du Code pénal[3], il s'expose également aux poursuites et peines pénales que la DRDJSCS Nouvelle-Aquitaine est en droit d'engager. Cette exposition vaut également pour tout complice du délit.

[1] Site Université de Genève http://www.unige.ch/ses/telecharger/unige/directive-PLAGIAT-19092011.pdf

[2] Article L. 331-3 du Code de l'éducation : « les fraudes commises dans les examens et les concours publics qui ont pour objet l'acquisition d'un diplôme délivré par l'Etat sont réprimées dans les conditions fixées par la loi du 23 décembre 1901 réprimant les fraudes dans les examens et concours publics ».

[3] Articles 121-6 et 121-7 du Code pénal.

REMERCIEMENTS

Sans les personnes qui vont suivre ce projet n'aurait jamais abouti, et même si l'étude concernée par ce mémoire n'est pas terminée, elles ont toutes participées grandement à sa réalisation et à sa réussite.

A mes directeurs de mémoire :

Le Docteur Matthieu Boisson, qui par son soutien régulier, son savoir et sa disponibilité a permis à ce travail d'aller aussi loin. Votre investissement constant pour les étudiants infirmiers anesthésiste est une chance. J'ai appris à vous connaitre, vous apprécier et travailler avec vous sera un honneur au quotidien.

A Matthieu Clergeau qui sait mieux que quiconque (hormis peut-être ma conjointe) ce par quoi je suis passé durant ces deux années de formation, merci pour sa prévenance à mon égard et à l'égard de ce travail mais aussi pour son engagement sans faille à mes côtés depuis le début.

Aux personnels, de l'ERIADE :

Un énorme MERCI à l'équipe pédagogique de cette école, Madame Braguier sa directrice, Philippe Pelletier son directeur pédagogique pour sa bienveillance, sa gentillesse et son accompagnement quasi paternel. Alain Charré et Laurent Guignard pour votre suivi votre présence en cours, au bloc et en dehors. Et que dire de Sandra qui veille si bien sur nous tous. Vous tous m'avez fait confiance depuis le début, de la préparation, jusqu'au dernier stage, en passant par le concours je saurais me montrer digne de celle-ci, dans mon futur statut.

Aux personnels de la Direction de la Recherche et de l'innovation :

Mme Abriat, Mme Lorrain, Mr Abichat et Mr De Keizer. Votre patience à mon égard, votre disponibilité, et vos explications aux novices en recherche que je fûs, représentèrent des moments précieux pour moi. Vos bureaux toujours ouverts, et vos boites mails parfois saturées de mes questions furent pour moi salutaires. Vous savez toutes et tous vous donnez à corps perdu pour la recherche et pour les gens qui souhaitent s'y investir et cet écrit est aussi le vôtre.

A ma famille :

A mes enfants pour qui je n'ai pas toujours été facile à vivre, le temps est venu pour nous quatre de souffler un peu.

A ma maman dont j'aurais tellement aimé qu'elle soit présente lorsque j'écris ces lignes mais qui est partie beaucoup trop tôt.

A mon père qui malgré la distance, sait à quel point la reprise d'étude avec une vie familiale peut être compliquée.

A ma tante qui m'a permis de réviser au calme et qui m'a grandement aidé à progresser dans la langue de Shakespeare.

A ma conjointe, qui a su me porter et me supporter pendant ces quelques années. Tu as toujours su trouver les mots, me les dire ou me les écrire pour me remonter le moral quand cela n'allait pas. Les hauts et les bas font partis de la vie mais il est vrai que cette formation fut rude pour nous. A nous aussi d'en profiter maintenant.

A mes collègues :

De promotion, nos soirées, nos fous rires, nos journées ou soirées déguisées nous ont portés loin durant ces deux années, mais votre soutien me fut précieux.

A mes amis :

A Magalie et Brigitte qui ont passé quelques heures à relire ce mémoire, à corriger mes innombrables fautes d'orthographe, de syntaxe et de grammaire.

À Simon, je te montre la voie et le chemin sinueux que j'ai parcouru, à toi de te le rendre plus simple.

À Adrien, merci pour cet accompagnement, un ami se reconnaît car on peut toujours compter sur lui

A mon ancienne équipe et mon ancien service, ma deuxième famille comme je vous ai toujours appelé, vous m'avez formé, encadré, et appris tant de choses.

Aux membres de l’équipe de volley de Nouaillé Maupertuis, qui m’ont grandement aidé à me défouler durant ces deux années d’école

Aux personnes qui m’ont toujours encouragé

Un remerciement tout spécial enfin au Docteur Marie-Cécile Dubois, sans qui jamais je n’aurais eu le concours d’entrée, prémices à la réalisation de ce mémoire, mais aussi à Madame Marie-Line Debarre, cadre de santé en réanimation médicale, qui a su prendre le temps de me comprendre. Et à Madame Christelle Plumereau, pour ses encouragements, son soutien, et son aide précieuse avant et après le concours.

« Agissez comme s'il était impossible d'échouer. »

Winston Churchill

ABREVIATIONS UTILISEES

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation.

IADE : Infirmier(ère) Anesthésiste Diplômé(e) d'Etat

IMC : Indice de Masse Corporelle

MAR : Médecin Anesthésiste Réanimateur

RFE : Recommandation Formalisée d'Experts

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnelle

TDQ : Train De Quatre

Sommaire

I. Introduction 1

II. Modification physiologique de l'obésité et relation avec la Néostigmine 4

A. L'obésité en pharmacologie 4

B. La Néostigmine 6

III. Méthodologie 9

A. Cadre Juridique et contexte de l'étude 9

B. Objectifs de l'étude 11

C. Méthode 11

D. Etude 12

E. Outils statistiques 15

IV. Résultats 16

A. Population de l'étude 16

B. Relation entre le poids, la dose de curare et la durée de chirurgie 17

C. Etude de la curarisation résiduelle 17

D. Motifs d'exclusion 19

V. Discussion 20

A. Population de l'étude 20

B. Analyse des résultats 21

VI. Limite de l'étude 23

A. Temporelle 23

B. Internationale et institutionnelle 24

C. Biais de l'étude 24

VII. Conclusion : 25

Bibliographie 26

Annexes I

I. Introduction

L'obésité est devenue un enjeu quotidien de la santé et du soin à l'échelle mondiale. Cette maladie chronique *(1)* se définit par tout indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² *(2).* Le pourcentage de personnes obèses en France *(3)* et dans le monde *(4)* ne cesse de croître depuis quarante ans. La part des personnes obèses tous sexes confondus passant de 4,7 % en 1975 à 13,0 % de la population mondiale en 2016 *(2).*

L'explosion du nombre de personne souffrant d'obésité à travers le monde, provoque inéluctablement une augmentation des hospitalisations *(4)* avec une prise en charge qui se doit d'être adaptée à leur particularité. La physiologie du patient obèse est en effet différente des patients présentant un rapport poids/taille harmonieux. La réponse de cette population aux différents traitements est particulière *(5).* Le surplus de masse grasse est à l'origine de nombreuses dégradations métaboliques ainsi que de dysfonctions au niveau pharmacologique *(6).* L'absorption de certains médicaments est en effet directement liée à la proportion de masse grasse au sein du corps humain *(7).* On note chez les patients obèses une augmentation de la volémie, du volume de distribution, de la masse des organes cibles, des médicaments mais aussi du débit cardiaque *(8)*. Tous ces éléments affectent la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des molécules administrées au patient.

L'une des solutions moderne à l'obésité est le recours à la chirurgie *(9)*. La Sleeve ou le By-pass, en fonction des techniques opératoires utilisées, sont des chirurgies dites bariatriques *(10)*. Il s'agit de chirurgies lourdes pouvant être robotisées ou non. En raison de l'utilisation de la cœlioscopie pour ce type d'opération, l'anesthésie nécessite une curarisation profonde du patient *(11)*. Cette dernière réclame le plus souvent une réversion pharmacologique en fin de chirurgie afin d'obtenir les critères permettant l'extubation du patient *(12)*. Deux molécules peuvent alors être utilisées afin d'antagoniser les effets des curares : le Sugammadex (uniquement pour les curares stéroïdiens) et la Néostigmine (pour les curares non dépolarisant). Le calcul de la dose d'action d'un médicament repose sur une posologie en fonction du poids du patient.

Chez le sujet obèse ce critère de poids peut prêter à confusion au sein des professionnels de santé.

En anesthésie, la prise en charge du patient obèse, de par ses modifications physiologiques et métaboliques, représente un questionnement quotidien. La prise en charge de ces patients augmente la possibilité d'erreurs médicamenteuses entraînant un risque de sous ou surdosage. Ainsi, en 2011, une patiente avec un IMC de 54 kg/m² est décédée des suites d'une curarisation résiduelle à l'hôpital Jean Verdier de Bondy (93). Les conclusions médicales dans ce dossier faisaient état d'un sous dosage dans l'administration de Néostigmine par rapport au poids réel de la patiente *(13)*.
Ce décès montre que la réversion pharmacologique des curares, même si elle est régulièrement traitée dans la littérature, reste un acte délicat de la prise en charge anesthésique et plus particulièrement chez les patients obèses.

Peu d'études retrouvées évoquent l'antagonisation des curares non dépolarisant par la Néostigmine chez le sujet obèse *(14)* , de plus, elles ne concernent pas les curares utilisés au CHU de Poitiers *(15).*

La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) dans ses dernières Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) sur la curarisation, publiées en 2018, recommande l'utilisation de Néostigmine à partir de 4 réponses au Train de quatre (TDQ), avec une posologie comprise entre 30 et 40 µg/kg, pour un TDQ ≤ 40% *(16)*. Elle incite à se baser sur le poids idéal du patient, sans dépasser 5 mg *(17)*.

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, le protocole d'antagonisation des curares (Annexe I) est antérieur aux dernières recommandations de la SFAR. Durant mes stages, j'ai observé diverses manières de calculer la dose de Néostigmine à administrer aux patients obèses. Les Médecins Anesthésistes Réanimateurs (MAR) ou Infirmiers Anesthésistes Diplômés d'Etat (IADE) se basent soit sur le Poids Réel du patient (PR), d'autres sur le Poids Idéal Théorique (PIT) et pour certains sur un Poids Ajusté (PAJ).

Ce travail a pour but de dresser un état des lieux de la décurarisation des patients obèses par la Néostigmine au sein du CHU de Poitiers.

L’objectif principal est de recueillir, selon la posologie de Néostigmine administrée au patient, le délai de décurarisation.

L’objectif secondaire vise à évaluer la survenue d’effets indésirables en fonction du poids sur lequel se sont basés les professionnels.

La finalité de ce projet serait d’uniformiser et d’améliorer la prise en charge des patients obèses lors de la réversion pharmacologique d’un bloc neuromusculaire par la Néostigmine.

II. Modification physiologique de l'obésité et relation avec la Néostigmine

A. L'obésité en pharmacologie

La pharmacologie est l'étude des médicaments, elle porte sur leur administration mais aussi sur leur devenir et leur action au sein d'un organisme vivant. Elle est gouvernée par deux grands principes : la pharmacodynamie et la pharmacocinétique *(18)*. De ces derniers, découlent les différentes posologies médicamenteuses. Chez le sujet obèse, les posologies sont administrées sur :

-Un poids dit réel, correspondant au poids du jour du patient (PR).

-Un poids dit idéal théorique (PIT), calculé selon la formule de Lorentz (utilisé par le logiciel Diane au CHU de Poitiers) *(19).*

-Un poids dit ajusté (PAJ), correspondant à une moyenne entre le PR et le PIT.

Différents passages sont nécessaires afin qu'un médicament, quel qu'il soit, puisse agir sur un organisme ou un site effet. Les principales étapes étant le mode d'absorption, de distribution et l'élimination *(16).*

- **L'absorption**

L'absorption est peu modifiée chez le sujet obèse, le pH ou la vidange gastrique n'étant que peu impacté par l'excès de masse grasse tissulaire *(6)*.

- **La distribution**

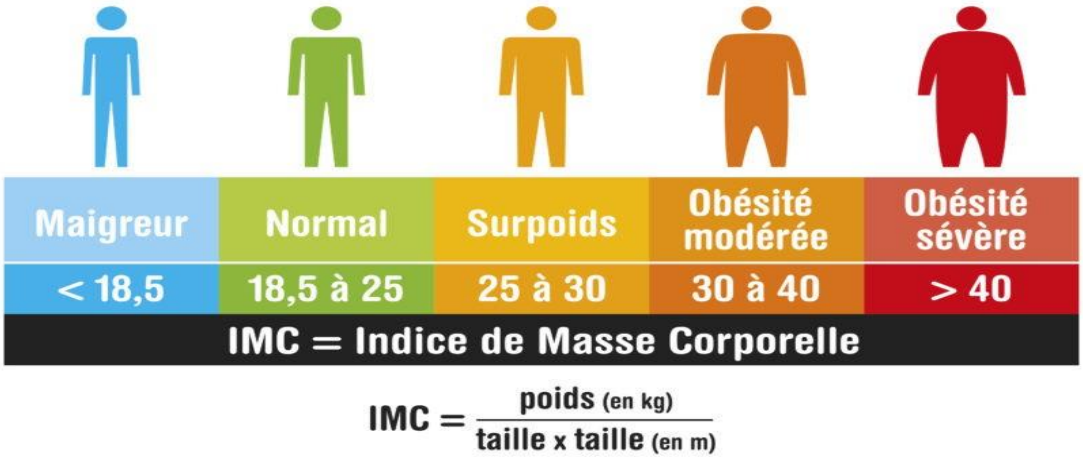
La distribution est gouvernée par plusieurs facteurs tels que la liaison aux protéines ou le volume de distribution *(18)*. Les médicaments concernés par ce mémoire (Néostigmine et Rocuronium) sont peu fixés aux protéines. Toutefois, le rôle que jouent les volumes de distribution est beaucoup plus important *(20)*. Un seul type de curare sera étudié, le Rocuronium. En effet, celui-ci est le curare de choix chez les patients obèses car il permet une réversion pharmacologique d'urgence en cas de difficultés d'intubation. De plus, il est utilisé par l'ensemble des MAR travaillant en chirurgie viscérale au CHU de Poitiers.

Chez le sujet obèse, on note une hausse de la volémie sanguine entraînée par l'augmentation de la masse grasse. Les débits sanguins qui desservent les principaux organes cibles des médicaments sont, par conséquent, plus élevés. Il apparaît également chez eux une augmentation de la masse et de la taille des organes comme le foie, la rate ou les reins *(7)*. L'accroissement combiné du volume de distribution et des débits sanguins provoque donc une perturbation de la pharmacodynamie des médicaments *(8)*. En pratique, cela se traduit par la nécessité d'administrer une dose de charge plus importante pour obtenir une concentration cible exacte dans les médicaments non lipophiles. Dans leur grande majorité, les médicaments anesthésiques sont administrés sur le PR du patient *(20)*.

- **L'élimination**

L'obésité augmente la volémie et le débit de certains organes distributeurs ce qui, par la même occasion, engendre une augmentation du débit cardiaque. L'ensemble de ces facteurs conduit globalement à une augmentation de la rapidité de l'élimination des produits médicamenteux chez le sujet obèse *(6)*.

Figure 1. Calcul de l'IMC et répartition *(2)*



B. La Néostigmine

La Néostigmine est un parasympathomimétique, inhibiteur de la cholinestérase. Cette molécule a été synthétisée pour la première fois en 1931 *(21)* et son utilisation est quotidienne au sein des blocs opératoires pour antagoniser les curares. Au sens propre du terme, ce n'est pas un antagoniste spécifique de curare mais son action indirecte y conduit *(17).*

Son mode d'action découle de ce que l'on appelle l'effet de masse. La concentration en acétylcholine augmente dans la fente synaptique par effet compétiteur avec les myorelaxants au niveau des récepteurs cholinergiques. Ce qui conduit à l'élimination des curares non dépolarisants *(22)*.

Cependant, certains médicaments anesthésiques (halogénés par exemple) peuvent potentialiser et prolonger l'effet des curares *(23).* Or, le délai d'action de la Néostigmine *(24)* dépend de la profondeur du bloc neuromusculaire induit par les curares. Il est responsable d'un certain délai entre l'administration de la Néostigmine et le franchissement du seuil au TDQ pour que le patient soit extubable *(25)*.

La Néostigmine présente également des effets indésirables *(26).* L'augmentation de l'acétylcholine, au niveau des récepteurs muscariniques, est responsable de bradycardie pouvant être extrême, celle-ci est alors prévenue ou corrigée par l'injection d'une dose d'Atropine. Elle peut également dans de rares cas être à l'origine d'un bronchospasme *(26).*

Il est à noter que la demi-vie de la Néostigmine est d'environ une heure *(26)*, ce qui inclut la durée de soins en Salle de Surveillance Post Interventionnelle (SSPI), où il est nécessaire de surveiller la survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation de Néostigmine.

- **L'utilisation**

Selon la dernière Recommandation Formalisée d'Experts (RFE) de la SFAR : « *Il est recommandé d'administrer la Néostigmine sous couvert d'un monitorage de la curarisation à l'adducteur du pouce, d'administrer une dose comprise entre 40 et 50 µg/kg (microgrammes par kilo) adaptée à la masse idéale, de ne pas augmenter la dose au-delà et de ne pas l'administrer en l'absence de bloc résiduel. Celle-ci est délivrée à une dose de 40 µg/kg pour un TDQ inférieur à 40 % et 20 µg/kg à un TDQ supérieur à 40 %* » *(16).*

La littérature précise également qu'une dose de 5 mg de Néostigmine ne peut être dépassée (*17)*. Or, si on applique la dose de 40 µg/kg on obtient un poids maximum de 125 kg fréquemment dépassé dans l'obésité sévère ; ce qui pose alors problème chez les patients obèses au-delà de ce poids.

De fait, il est alors intéressant de savoir à quelle dose de Néostigmine le sujet obèse est-il le plus sensible : la dose sur le PR, le PIT ou le PAJ ?

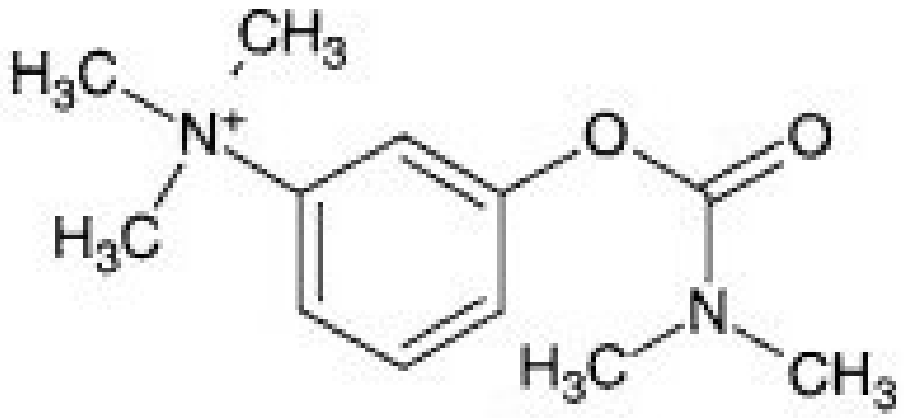
Aucune étude ne traite de ce sujet et de l'administration de la Néostigmine chez le sujet obèse en fonction du PR, du PIT, ou du PAJ. Toutefois, deux études se sont intéressées à des questions s'y approchant. La première réalisée en 2006 montre que la Néostigmine injectée sur la base du poids réel induit « *une récupération à un ratio TDQ de 0,9 dans les groupes obèses et les groupes en surpoids significativement plus longues que celle du groupe de personnes en poids normal » (14)*. Cette étude ne compare pas, à proprement dit, l'injection de Néostigmine en fonction des différents poids vus précédemment mais elle nous renseigne sur l'allongement du temps de récupération d'un T4/T1 ≥ 90 % chez les patients obèses en comparaison des patients de corpulence normale.

La seconde effectuée en 2017 se questionne autour de trois différentes doses de Néostigmine (30, 40 et 50 µg/kg) injectées à des patients obèses, mais en se basant toujours sur le poids réel des patients. Cette étude parue dans « Indian Journal of Anesthesia » *(15)*, a utilisé un curare non disponible au CHU de Poitiers : le Vecuronium et ne compare pas l'administration des doses en fonction des poids mais uniquement des posologies différentes. Elle montre une récupération plus rapide à une dose de 50 µg/kg ou 40 µg/kg qu'à 30 µg/kg. Ce phénomène s'explique directement par l'effet de masse de la Néostigmine. Celui-ci a été décrit par B. DEBAENE et B. PLAUD « *Ainsi par l'inhibition transitoire de l'acétylcholinestérase, la Néostigmine va entraîner une augmentation de la concentration de l'acétylcholine dans la fente synaptique par l'intermédiaire d'une augmentation de sa durée de vie biologique mais également dans toutes les synapses du système nerveux parasympathique. Les curares non dépolarisants étant des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine pour les récepteurs pré et post-synaptiques, un excès d'acétylcholine (la molécule agoniste) dans la fente synaptique 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 » (27).

Dès lors, s'il apparaît que l'approche française se situe sur la base d'une décurarisation à 40 µg/kg de PIT dans les dernières recommandations de la SFAR éditée en octobre 2018, il semble tout de même intéressant d'étudier l'administration de Néostigmine à 40 µg/kg mais en utilisant les différentes formes de poids d'un seul et même patient (PR, PIT et PAJ).

Figure 2. Molécule de Néostigmine*(21)*



III. Méthodologie

A. Cadre Juridique et contexte de l'étude

La recherche biomédicale est en constante évolution. Elle est régie par de nombreux textes de lois au niveau international, européen ou français. En France, la Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 dite Loi Jardé fait office de référence en matière de recherche biomédicale. Cette loi fixe des catégories bien distinctes de recherches : « *Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :*

> *1) Les Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle,*
>
> *2) Les Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimes, dont la liste est fixée par arrêté du Ministre chargé de la santé, après avis du Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,*
>
> 3) *Les Recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle* » *(28).*

La loi Jardé vise à promouvoir la recherche en santé mais aussi à protéger à la fois les chercheurs, leurs travaux et les patients inclus dans les études. Depuis sa promulgation, elle fait office de passage obligatoire pour débuter toute recherche clinique. Son respect est gage de sureté pour tous. Conformément à cette loi et en raison du caractère prospectif de cette étude, une demande de Recherches Incluant la Personne Humaine (RIPH) de niveau 3 a été déposée.

Ce travail est une étude prospective, monocentrique au sein du CHU de Poitiers. Elle est observationnelle et porte sur l'antagonisation du curare non dépolarisant stéroïdien (Rocuronium) chez le sujet obèse. Elle a débuté le 29 janvier 2020 et se déroulera jusqu'à l'obtention d'une cohorte de cent quarante patients, représentant les différentes posologies de Néostigmine administrées.

La réalisation de cette étude n'a en rien modifié les pratiques usuelles des blocs opératoires observés, ni les habitudes des professionnels de santé.

Afin de débuter l'étude et de faciliter les démarches de recherche, une demande d'aide méthodologique a été rédigée (Annexe II). Cette demande permet de formaliser les besoins de l'étude en ressources humaines et matérielles.

Cette demande a ensuite abouti au passage devant la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHU de Poitiers. Celle-ci est composée de membres médicaux et paramédicaux compétents en termes de recherche clinique.

Il y est alors présenté l'étude, son but, les personnes qui composeront l'équipe de recherche et les moyens mis en œuvre afin de mener l'étude. L'aval de cette commission est nécessaire afin de catégoriser la recherche et d'obtenir l'approbation du promoteur de la recherche clinique, le CHU de Poitiers.

Après avoir obtenu l'accord de cette commission, (Annexe III) le projet intitulé « NEOCURE » est rédigé et présenté devant le Comité de Protection des Personnes (Annexe IV). Ce document fait office de ligne conductrice de l'étude. Il regroupe l'ensemble des données nécessaires à la réalisation de l'étude mais aussi les membres de l'équipe de recherche ainsi que les objectifs principaux et secondaires. Ce document est accompagné de la notice d'information remise à chaque patient. Cela lui permet de prendre connaissance de l'étude de manière simplifiée et également d'être informé de ses droits et de mentionner les devoirs du chercheur.

Après la phase rédactionnelle, le protocole est examiné dans l'un des 38 centres agréés pour la validation d'un protocole de CPP (il existe 39 centres en France mais un protocole ne peut passer devant le centre de sa ville référence).

L'étude NEOCURE a été validée par le Centre Ouest VI situé à Brest. L'accord final de cette commission a été émis le 16 janvier 2020 (Annexe V).

Comme le précise la Loi Jardé, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) a été immédiatement informée de l'accord obtenu par l'étude et un résumé de celle-ci lui a été transmis.

Ces différents accords ont débouché sur la création d'un cahier d'observation ou Case Report Form (CRF) (Annexe VI). Ce CRF permet de tracer de manière fiable et similaire l'ensemble des données nécessaires à l'interprétation des résultats de l'étude.

Il n'est accessible qu'aux membres de l'équipe de recherche. Il est complété sur papier lors des observations au bloc opératoire puis retranscrit sur une plateforme de recherche en ligne du nom d'Ennovclinical. Les données sont constamment sécurisées et anonymisées afin de protéger les patients qui participent à la recherche clinique.

En parallèle de ces démarches, un dépôt d'étude a été réalisé auprès du site clinicaltrial.gov dans le but de faciliter l'accès aux patients souhaitant prendre connaissance des données de l'étude.

B. Objectifs de l'étude

L'objectif premier de ce travail est de comparer le temps d'obtention, en secondes, d'un TDQ ≥ 90 % en fonction de la posologie de Néostigmine administrée chez le patient obèse. Les délais d'obtention d'un TDQ ≥ 90 % obtenus, en secondes, sont ensuite comparés entre les différents groupes.Le temps sera ensuite converti en minute dans les resultats.

L'objectif second consiste à mesurer l'impact de ces différentes posologies sur la survenue d'effets indésirables en fonction de la méthode de calcul de la posologie de Néostigmine. Deux types d'effets secondaires ont été recherchés : les bradycardies inférieures à 50 battements par minute (bpm) et/ou les signes cliniques d'un bronchospasme (chute de la saturation en oxygène inférieure à 92 %, cyanose, augmentation des pressions d'insufflation) ; ces deux événements étant les plus représentatifs des effets secondaires de la Néostigmine *(29)*. Leur relevé est réalisé en direct par l'investigateur en SSPI.

C. Méthode

Les critères d'inclusion :

Chirurgie bariatrique robotisée ou non dont l'IMC ≥ 35 kg/m², curarisation par Rocuronium, TDQ ≤ 40% en fin de chirurgie à l'adducteur du pouce, narcose per-opératoire réalisée avec des agents anesthésiques halogénés, réversion pharmacologique de la curarisation par la Néostigmine.

Les critères de non-inclusion :

Patient mineur, anesthésie double AIVOC, insuffisance rénale et/ou hépatique, patient présentant une hypersensibilité à la substance active ou à d'autres dérivés ou à l'un des excipients de la Néostigmine, chirurgie en urgence, personne bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les femmes enceintes qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale.

Les critères d'exclusion

Administration de Sugammadex, modification du vecteur utilisé pour la narcose per-opératoire, TDQ ≥ 40% avant l'injection de Néostigmine, absence d'administration d'Atropine.

D. Etude

Après la réalisation des démarches administratives auprès de la DRCI et l'obtention des autorisations nécessaire de RIPH et du CPP à la réalisation de ce travail, l'étude a débuté. Chaque patient éligible à ce protocole est rencontré lors de son admission à l'hôpital le jour de son entrée. Les 16 patients admis au sein de l'étude ont tous été hospitalisés dans le service de la clinique chirurgicale.

Une lettre d'information est remise au patient (Annexe VII). Le modèle de recueil de données et le type de données recueillies sont présentés à chaque patient en respectant les critères d'inclusion. Juste avant le début de leur intervention, les patients sont revus par l'investigateur principal dans le sas du bloc opératoire afin de répondre à d'éventuelles questions et de confirmer leur participation à l'étude. Les données sont ensuite recueillies via le CRF papier, puis retranscrites via le site internet Ennovclinical. Un numéro d'anonymisation est confié à chaque patient permettant si besoin un recueil des données a posteriori et la protection de leurs données.

Une fois le patient installé au bloc opératoire, l'induction est réalisée à l'aide d'un hypnotique, d'un morphinique et du Rocuronium. Des réinjections de curare peuvent être réalisées en fonction des besoins chirurgicaux ou anesthésiques. En fin de procédure la réversion du bloc neuro-musculaire est réalisée si nécessaire. Une fois un TDQ ≤ 40 %

obtenu le MAR ou l'IADE prépare et injecte la Néostigmine. L'investigateur présent en salle observe et déclenche un chronomètre. Le TDQ est suivi à l'adducteur du pouce via un curamètre TOFscan (référence TOF-MU cf. Figure 3) de manière automatique toutes les 15 secondes, à une intensité de 50 milliampères. Dès l'obtention d'un TDQ ≥ 90 %, le chronomètre est arrêté et les posologies sont reportées sur la feuille de recueil.

Une fois les relevés per opératoires terminés, un suivi du patient est effectué jusqu' à sa sortie de la Salle de Surveillance Post Interventionnelle (SSPI).

Les données utiles à l'étude, telles que les différents paramètres hémodynamiques du patient ainsi que l'ensemble des effets secondaires éventuels liés à la Néostigmine, sont relevés sur le logiciel de traçabilité anesthésique per et post opératoire Diane.

L'ensemble des données recueillies sont analysées et conduisent à l'élaboration de trois groupes distincts de patient :

Groupe 1 : patient antagonisé sur le poids réel

Groupe 2 : patient antagonisé sur le poids idéal théorique

Groupe 3 : patient antagonisé ni sur le poids réel, ni sur le poids idéal théorique

Elles seront alors comparées aux recommandations sur la décurarisation du patient obèse issues de la littérature. Les paramètres relatifs aux effets secondaires seront analysés afin de comparer les trois groupes.

Tableau 1 : Résumé des données nécessaires

	Pré-inclusions **Avant l'opération**	**Visite V0** **Inclusion**	**Visite V1** **SSPI**
Information Patient	X		
Vérification des critères d'éligibilité	X	X	
Recueil de la non-opposition		X	
Poids/Taille		X	
Curare utilisé		X	
Dose de néostigmine administrée		X	
Dose d'atropine administrée		X	
TDQ et T4/T1		X	
Chronométrage T0/T1		X	
Bradycardie		X	X
Survenue d'un bronchospasme		X	X

E. Outils statistiques

Les variables quantitatives seront présentées en moyenne et écart-type et seront comparées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Les variables qualitatives seront présentées en nombre et pourcentage puis comparées à l'aide d'un test du Chi2 ou de Fisher exact en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5.

Les patients seront répartis selon trois groupes : le groupe PR, le groupe PIT et le groupe PAJ.

La moyenne des délais d'apparition d'un rapport T4/T1 > 0,9 sera comparée dans les trois groupes par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis.

Le critère de jugement secondaire sera comparé par le test du Chi2 (ou le test de Fisher exact).

Le seuil de significativité sera de 5 % pour l'ensemble des analyses et les données manquantes seront décrites mais aucune imputation ne sera réalisée.

Figure 3. TOF scan au CHU de Poitiers.



IV. Résultats

A. Population de l'étude

Le tableau suivant représente une partie des données pouvant être analysées. Il regroupe l'intégralité des patients recrutés lors de cette étude.

Tableau 2. Démographie de la population

Patient	Sexe	Age	Poids (Kg)	Taille (m)	IMC	PIT	Chirurgie
1	Femme	53	120	1,70	41,5	61,5	By-pass
2	Femme	45	122	1,59	48,2	51,5	By-pass
3	Homme	52	110	1,60	43,0	56,9	Sleeve
4	Femme	43	90	1,55	37,5	47,9	Sleeve
5	Femme	37	118	1,65	43,3	57,0	Sleeve
6	Femme	32	108	1,61	41,7	53,3	Sleeve
7	Femme	37	119	1,64	44,2	56,1	By-pass
8	Homme	58	127	1,69	44,5	65,1	By-pass
9	Femme	51	160	1,69	56,0	60,0	By-pass
10	Femme	35	162	1,69	56,7	60,6	By-pass
11	Femme	25	167	1,79	52,1	69,7	Sleeve
12	Homme	28	145	1,80	44,8	75,1	Sleeve
13	Femme	20	124	1,58	49,7	50,6	Sleeve
14	Femme	49	98	1,63	36,9	55,2	Sleeve
15	Femme	44	147	1,58	58,9	50,6	By-pass
16	Femme	36	110	1,70	38,1	61,5	By-pass

En vert : patients dont la posologie de Néostigmine a été calculée sur la base du Poids Idéal Théorique.

En rouge : patients dont la posologie de Néostigmine a été calculée sur la base du Poids Réel.

En bleu : patients dont la posologie de Néostigmine a été calculée sur la base du Poids Ajusté.

B. Relation entre le poids, la dose de curare et la durée de chirurgie

Ce tableau expose les doses moyennes de Rocuronium pour les seize patients recrutés pendant la durée de l'étude. Les durées des interventions sont également reportées.

Tableau 3. Durée de chirurgie et dose de curares.

Chirurgie	IMC moyen en kg/m²	Dose moyenne de curare en mg /kg	Durée opératoire moyenne en minutes
Sleeve	43,6	0,51	53,4
By-pass	48,5	0,58	123,7

C. Etude de la curarisation résiduelle

Sur les 16 patients inclus, seulement 5 ont pleinement validé les critères d'inclusion et ont pu poursuivre la recherche dans son ensemble. Sur ces cinq patients, trois ont été antagonisés sur la base du PAJ soit 60 % : un l'a été sur la base du PR soit 20 % et un également sur la base de son PIT soit 20 %. Il n'apparaît pas de survenue d'effets secondaires recherchés au cours de l'étude. Aucun patient ayant reçu une injection de Néostigmine n'a en effet développé un bronchospasme ou une bradycardie au cours de la surveillance post interventionnelle.

Le tableau suivant nous montre les résultats de réversion pharmacologique du Rocuronium chez les patients ayant poursuivi l'étude dans son intégralité. Il indique les différents rapports entre les doses de Néostigmine reçues par le patient et le PR et le PIT et permet ainsi d'en déduire le groupe du patient.

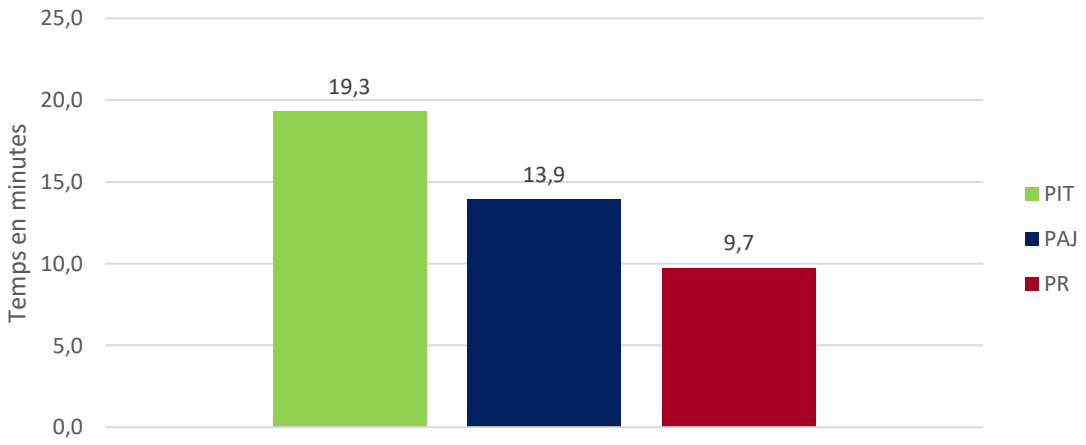
Tableau 4. Données propres à l'antagonisation

Patient	Poids en Kg	PIT	Dose de Néostigmine reçue en mg	Dose de Néostigmine /PIT[1]	Dose de Néostigmine /PR[2]	Groupe	Délais en minutes[3]
1	120	61,5	2,5	0,04	0,02	PIT	19,3
3	110	56,9	2,8	0,05	0,02	PAJ	13,4
4	90	47,9	3,6	0,07	0,04	PR	9,7
12	145	75,1	5,0	0,07	0,03	PAJ	17,3
15	147	50,6	5,0	0,10	0,03	PAJ	11,0

[1] Dose de Néostigmine reçue par le patient divisée par le Poids Idéal Théorique.
[2] Dose de Néostigmine reçue par le patient divisée par le Poids Réel de celui-ci.
[3] Délai en minutes afin d'obtenir un TDQ ≥ 90 %

Ce graphique quant a lui indique les différents temps exprimés en minutes pour nos cinq patients , afin que le TDQ soit ≥ 90 %. Pour le PAJ, il s'agit ici d'une moyenne des trois patients.

Figure 4. Délai de réversion pharmacologique



D. Motifs d'exclusion

Le tableau suivant représente les onze patients exclus en fin d'étude selon différents critères. Sur ces onze patients, 9 ont été exclus pour cause de réversion pharmacologique au Sugammadex. Les deux autres ont été exclus sur le critère du TDQ ≥ 40%.

Tableau 5. Patient et motifs d'exclusion.

Patient	Sexe	Chirurgie	Causes
2	Femme	By-pass	TDQ ≥ 40%
5	Femme	Sleeve	Sugammadex TDQ à 2
6	Femme	Sleeve	Sugammadex TDQ à 2
7	Femme	By-pass	TDQ ≥ 40%
8	Homme	By-pass	Sugammadex TDQ à 2
9	Femme	By-pass	Sugammadex TDQ à 4
10	Femme	By-pass	Sugammadex TDQ à 2
11	Femme	Sleeve	Sugammadex TDQ à 4
13	Femme	Sleeve	Sugammadex TDQ à 4
14	Femme	Sleeve	Sugammadex TDQ à 4
16	Femme	By-pass	Sugammadex TDQ à 4

V. Discussion

A. Population de l'étude

Comme indiqué précédemment, le recrutement des patients liés à cette étude a démarré le 29 janvier 2020. Cette étude a débuté sous de bons auspices et un recrutement fort d'une quinzaine de patients a été constitué entre le 29 janvier et le 13 mars 2020.

Malheureusement et compte tenu de la crise sanitaire liée au Coronavirus, un arrêt de la chirurgie bariatrique a été décidée jusqu'au 24 juin 2020. Ceci explique que les résultats de cette étude ne sont que provisoires et ne peuvent être représentatifs de la réalité de la décurarisation du bloc résiduel en fin d'intervention bariatrique.

Ces résultats ne peuvent en aucun cas utiliser les méthodes statistiques envisagées dans le paragraphe précédent « outils statistiques ».

Compte tenu du recrutement de patients, seule une description démographique de ceux-ci peut être envisagée. Les données représentées de couleurs sont celles pour lesquelles le patient a suivi l'intégralité de l'étude.

Sur l'ensemble des 16 patients recrutés la très grande majorité sont des femmes (81,3 %). L'âge moyen est de 40,3 ans pour l'ensemble des chirurgies et respectivement de 44,9 ans pour les By-pass et de 35,8 ans pour les Sleeves *(cf. tableau 2)*. Les données démographiques relevées dans l'étude sont quasiment identiques à celles obtenues dans un travail réalisé en France en 2016 et publié par la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) *(30)*. Cette étude se basant sur 59 000 patients, montre que 80,0 % des patients opérés d'une chirurgie de l'obésité sont des femmes avec un âge moyen de 41,6 ans.

Le poids moyen des patients pour une Sleeve est de 120 Kg, tandis que le poids moyen des personnes opérées d'un By-pass est plus important. Il est en effet de 127 Kg. Les patients bénéficiant d'un By-pass ont tous subi au préalable, quelques années auparavant, une chirurgie de Sleeve.

B. Analyse des résultats

Sur les 16 patients issus de l'étude NEOCURE, 8 ont été opérés d'une Sleeve et 8 d'un By-pass. De cette répartition égale, il ne ressort pourtant qu'un recrutement à hauteur de 37,5 % d inclusions pour les Sleeves, et seulement 25,0 % pour les By-pass *(cf. tableau 2*).

Il semble visible selon les premiers résultats, que les recommandations de la SFAR concernant l'antagonisation des curares sur la base du PIT ne sont pas respectées. En effet, sur les cinq patients recrutés, seul un a été antagonisé sur la base de son PIT. La méconnaissance des dernières recommandations peut être avancée comme hypothèse de choix de ce mode de calcul mais les résultats ne peuvent être considérés comme significatifs.

Il est à noter que la moyenne, en secondes, des temps pour franchir le seuil de 90 % sur les trois patients PAJ est de 13,9 minutes. Ce temps est inférieur au seul patient antagonisé sur le PIT mais il est nettement supérieur de 4,1 minutes au patient antagonisé sur le poids réel *(cf. Tableau 4 et Figure 4).* Par conséquent, l'antagonisation des curares sur PR semble apporter un bénéfice comparé à l'antagonisation sur PAJ et sur PIT, puisque le temps de récupération d'un T4/T1 > 90 % est considérablement plus court, sans augmenter la survenue d'effets indésirables, puisque aucune bradycardie ou bronchospasme n'a été relevé. Malheureusement, il est impossible de tirer une conclusion de ces résultats compte tenu de l'effectif trop faible. Ces résultats ne peuvent être considérés comme significatifs.

Sur les 16 patients recrutés, 11 ont été exclus pour différentes causes, mais il apparaît que 81,8 % des exclusions sont liées à l'utilisation de Sugammadex *(cf. tableau 5)* et cela malgré des injections de curares, dont les posologies peuvent paraître faibles au vu des poids des patients et de leur nécessaire induction en séquence rapide. En effet, la dose moyenne de curare reçue lors d'une intervention est de 70 mg à comparer au poids moyen des personnes opérées et cela même si la chirurgie robotique en pleine expansion nécessite une curarisation absolue lors des phases chirurgicales. La moyenne en terme de temps opératoire pour une Sleeve est de 53,4 minutes, tandis que celui pour les By-pass est de 123,7 minutes.

Se pose alors une question quant à la demi-vie du Rocuronium au sein de la population obèse. Si la littérature nous apprend « que la demi-vie moyenne (IC à 95 %) d'élimination

est de 73 (66 - 80) minutes » *(31)*, il apparaît dans ce travail que la demi-vie semble plus longue chez le patient obèse ce qui nécessite alors une antagonisation des curares plus fréquente au Sugammadex. Il serait dès lors pertinent de questionner les professionnels de santé sur leur utilisation des curares et leur nécessaire réinjection de ceux-ci à adapter à la population obèse.

De plus, il apparaît que sur les 9 patient exclus, 5 l'ont été alors que le TDQ était compatible avec une injection de Néostigmine, soit près de 55,5 %. S'il est possible que les patients aient une contre-indication à l'utilisation de Néostigmine, comme la poussée d'une arythmie cardiaque, il en reste que ce chiffre semble très élevé, dans la population étudiée et sera comparé lorsque l'effectif du recrutement de l'étude sera plus grand. Cela montre peut-être également que les professionnels de santé ont une préférence pour l'antagonisation du sujet obèse par le Sugammadex versus la Néostigmine.

VI. Limite de l'étude

Comme toute étude, celle-ci a rencontré de nombreux obstacles.

A. Temporelle

Cette étude, comme présentée au début du travail a bénéficié d'un CPP mais l'obtention de cette autorisation a nécessité une quantité de démarches administratives considérable et extrêmement longue qui ont retardé la mise en œuvre concrète du projet sur le terrain. Si l'idée finale de ce projet a été posée sur le papier en septembre 2019, je n'ai pu commencer l'étude réellement qu'en février 2020 ; le CPP de Brest ayant demandé des modifications à la première version en décembre 2019. De plus, en tant qu'investigateur principal, j'ai dû effectuer seul l'ensemble des recueils de données de l'étude ce qui a fortement réduit les capacités de recrutement de patient.

Le caractère observationnel de ce travail a pour avantage de recueillir les données nécessaires de manière fiable et précise. Cependant, il complique l'inclusion des patients en comparaison à un travail réalisé rétrospectivement. En effet, je ne pouvais être présent que rarement durant la phase de décurarisation en raison d'obligations liées à ma formation à l'école d'IADE qui m'obligeait régulièrement durant la phase d'inclusion à être absent ou indisponible.

Malgré tout, cette étude fut l'occasion de prouver que l'obtention d'un CPP de catégorie 3 est possible au cours de la formation IADE. Cette démarche demande du travail et un investissement important de la part de nombreuses personnes, mais cet écrit prouve que même en débutant moins d'un an avant sa remise, il peut être effectué. La réussite de ce travail doit permettre à d'autres étudiants de se saisir de cette expérience afin de promouvoir la recherche en santé paramédicale de manière plus large.

De plus, en ce qui concerne l'étude elle-même, les 16 patients ont été recrutés sur 8 semaines, ce qui peut augurer de bonnes perspectives afin de continuer l'étude et arriver à des résultats probants.

B. Internationale et institutionnelle

La crise internationale du Coronavirus, qui nous a tous touché, est une limite à tous les travaux devant être écrits durant cette période. Les interventions aux blocs opératoires non urgentes et non carcinologiques ont toutes été décalées entre le 16 mars et le 24 juin, annulant ainsi toutes les chirurgies bariatriques concernées par ce travail, ce qui a rendu toute inclusion impossible et nécessité la mise en sommeil de l'étude durant plus de 3 mois. Mon placement en service actif, mais aussi celui de mes deux responsables de mémoire, n'a évidemment pas non plus facilité ce travail et sa réalisation mais il en a été de même pour quasiment l'ensemble des professionnels de santé devant rédiger ce type de travail.

C. Biais de l'étude

De ces deux limites indépendantes découlent forcément une étude non aboutie et peu précise. Sur les cent quarante patients prévus à inclure lors du début de l'étude, seulement 16 ont pu être inclus.

Mais l'étude va se poursuivre. En effet, l'obtention du CPP est une réussite pour l'étude NEOCURE, il s'agit d'une des étapes les plus longues à la réalisation d'une recherche clinique. Celle-ci franchit, l'étude peut se poursuivre plus simplement.

L'une des difficultés de la formation d'IADE et de la réalisation d'un mémoire avec obtention d'un CPP, réside dans le fait que les études ne durent que 2 ans soit 104 semaines. Compte tenu du nombre de chirurgies bariatriques réalisées au CHU de Poitiers et en tenant compte d'une moyenne de 4 interventions par semaine, il faudrait près de 35 semaines afin de réaliser cette cohorte. Or, il semble clairement visible avec ces maigres résultats que cette étude ne pourra se tenir dans les délais impartis par le CPP car il y a près de deux fois plus de patients exclus que de patients inclus. Cet effectif paraît ici trop important pour cette étude.

Celui-ci aurait pu être diminué par le recrutement de patients opérés dans d'autres Centres Hospitaliers. Le recrutement multicentrique aurait sans doute permis de démultiplier les recrutements.

VII. Conclusion :

Les premiers résultats semblent montrer un allongement du temps de récupération d'un TDQ ≥ 90 % pour le groupe de PAJ et de PIT, mais les résultats ne peuvent être considérés comme interprétables et significatifs dans cette étude compte tenu du très faible recrutement de patients.

Les prémices de cette étude font soulever d'autres questions inhérentes à l'utilisation des réinjections per opératoires de curares et a l'utilisation du Sugammadex au sein du CHU de Poitiers.

Toutefois, cet écrit est également présent afin de démontrer que l'obtention d'un CPP de catégorie 3 dans un laps de temps très court est tout à fait réalisable par un étudiant novice en terme de recherche clinique.

Cet écrit, ne peut refléter le travail à proprement parler de l'étude NEOCURE. Celle-ci ne fait que débuter, elle va continuer jusqu'au recrutement des 140 patients nécessaires à une meilleure connaissance de la réversion pharmacologique de la curarisation résiduelle chez le sujet obèse par la Néostigmine.

Bibliographie

1. Zins MZ. The Constances cohort. Eur J Public Health. 1 nov. 2019 ;29(Supplement_4) : ckz185.548.

2. OMS | Surpoids et obésité : définitions [Internet]. WHO. [Cité 17 oct. 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/fr/

3. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent - Insee Première - 1123 [Internet]. [Cité 5 mai 2019]. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280848

4. Oliveros H, Villamor E. Obesity and Mortality in Critically Ill Adults : A Systematic Review and Meta-analysis. Obesity. 2008 ;16(3) :515-21.

5. Servin F. Particularités pharmacologiques liées à l'obésité. IRBM. 1 juin 2009 ;30 : S6-10.

6. Jamadarkhana S, Mallick A, Bodenham AR. Intensive care management of morbidly obese patients. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 1 avr. 2014 ;14(2) :73-8.

7. Ingrande J, Lemmens HJ. Anesthetic Pharmacology and the Morbidly Obese Patient. Curr Anesthesiol Rep. 1 mars 2013 ;3(1):10-7.

8. Jong AD, Verzilli D, Pouzeratte Y, Millot A, Chanques G, Jaber S. Anesthésie-réanimation du grand obèse. 2018 ;31.

9. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1514009. Massachusetts Medical Society ; 2017 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur : https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1514009

10. Hazart J. Évolution du recours à la chirurgie bariatrique en France entre 2008 et 2014 / evolution of bariatric surgery practice in France between 2008 and 2014. :9.

11. Brunaud L, Quillot D. Chapitre 11 : court-circuit gastrique robotique. In : Chirurgie bariatriques, techniques, complications et perspectives. 1 ère édition. Elsevier Masson ; p. 120.

12. admin_sfar. Curarisation et décurarisation en anesthésie - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 26 oct. 2019]. Disponible sur : https://sfar.org/curarisation-et-decurarisation-en-anesthesie/

13. Tardieu M, Schlatter J. Death by incomplete reversal of residual neuromuscular blockade after extubation. J Pharm Clin. 1 sept 2012 ;31(3) :159-62.

14. Suzuki T, Masaki G, Ogawa S. Neostigmine-induced reversal of Vecuronium in normal weight, overweight and obese female patients. BJA Br J Anaesth. 1 août 2006 ;97(2) :160-3.

15. Parida S, Kausalya V, Mishra SK, Adinarayanan S. Dose-reversal effect relationship of three different doses of neostigmine in obese patients : A randomised clinical trial. Indian J Anaesth. oct. 2017 ;61(10) :787-92.

16. Baillard C, Bourgain J-L, Bouroche G, Debaene B, Desplanque L, Devys J-M, et al. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. :49.

17. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en anesthésie [Internet]. [Cité 1 août 2019]. Disponible sur : https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2962f/

18. Dalens B. Notions élémentaires de pharmacologie. In : Médicaments en anesthésie. 3 -ème éditions. Arnette ; p. 19-24.

19. Les_formules_de_calcul_de_surface_corporelle_poids_ideal_masse_maigre_eau_totale_depense_energetique_azote_corporel.pdf [Internet]. [Cité 8 juin 2020]. Disponible sur : https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_formules_de_calcul_de_surface_corporelle_poids_ideal_masse_maigre_eau_totale_depense_energetique_azote_corporel.pdf

20. Boulameryvelly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. Réanimation. nov. 2006 ;15(6):427-32.

21. Garattini.S, Parkhurst.A. Advances in Pharmacology. Elsevier. Vol. 3. Academic Press; 1963. 402 p.

22. Plaud B, Meistelman C, Debaene B. Place des antagonistes pharmacologiques en anesthésie : flumazénil, nalaxone, inhibiteurs des cholinestérases et Sugammadex. In Elsevier Masson ; 2009. p. 21. (Les essentiels).

23. Curares [Internet]. [Cité 6 mars 2020]. Disponible sur : https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/curares

24. Luo J, Chen S, Min S, Peng L. Reevaluation and update on efficacy and safety of neostigmine for reversal of neuromuscular blockade [Internet]. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2018 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur : https://www.dovepress.com/reevaluation-and-update-on-efficacy-and-safety-of-neostigmine-for-reve-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM

25. Debaene B. Comment j'utilise en pratique le monitorage de la curarisation ? In: MAPAR 2016. Arnette. 2016. p. 780. (Hors collection).

26. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [Cité 24 juin 2020]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219235.htm

27. B. Debaene B. Plaud. Antagonisation de la curarisation ou décurarisation pharmacologique. Congrès national d'anesthésie et de réanimation Conférences d'actualisation, Elsevier Masson. 2008 ;47-60.

28. Code de la santé publique - Article L1121-1. Code de la santé publique.

29. Résumé des caractéristiques du produit - PROSTIGMINE 0,5 mg/1 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Cité 26 mai 2020]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61601542&typedoc=R

30. Etudes et résultats [Internet]. [Cité 17 juill. 2020]. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1051.pdf

31. Résumé des caractéristiques du produit - ROCURONIUM HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Cité 23 mai 2020]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61475862&typedoc=R

Annexes

Annexe I :	Protocole d'antagonisation des curares au CHU de POITIERS	I
Annexe II :	Formulaire de demande d'aide méthodologique	IV
Annexe III :	Accord de la DRCI	VI
Annexe IV :	Formulaire déposé du CPP de l'étude NEOCURE	IX
Annexe V :	Accord du CPP	XLIII
Annexe VI :	Exemplaire du CFR de l'étude NEOCURE	XLV
Annexe VII :	Exemplaire de la fiche de non-opposition du patient	LIII

ANNEXE I

ANE-MED-001	Anesthésie	Page : 1/3 Date : Novembre 2014
Version n° 02	**Antagonisation des curares**	

Historique		
Numéro de version	**Date**	**Nature des éventuelles modifications**
01	Octobre 2000	Création sous PT-PA-ANE-SPI-100
02	Novembre 2014	Actualisation

Sommaire

1. Objectif **1**
2. Domaine d'application et personnes concernées **1**
3. Définition **1**
4. Description **2**
4.1. Qui ? 2
4.2. Quand ? 2
4.3. Comment ? 2
4.3.1. Evaluation quantitative de la curarisation résiduelle (Tof Watch) 2
4.3.2. Décurarisation par la Néostigmine (Prostigmine®) 2
4.3.3. Décurarisation par le Sugammadex (Bridion®) 2
5. Documents de référence **3**

1. OBJECTIF

L'objectif de cette procédure est de prévenir des complications respiratoires liées à l'effet résiduel des curares non dépolarisant en post-opératoire.

2. DOMAINE D'APPLICATION ET PERSONNES CONCERNEES

- Médecins anesthésistes-réanimateurs
- IADE
- Infirmières SSPI

3. DEFINITION

Administration par voie intra-veineuse d'un antagoniste des curares non dépolarisant (Néostigmine/Prostigmine®, Sugammadex/Bridion®) après contrôle de la curarisation résiduelle par évaluation quantitative à l'aide du Tof Watch

Rédaction	Vérification	Approbation
Frédérique CHEVEREAU, Cadre de santé, Anesthésie, Date et signature : le 05/12/2014 Signé	**Jean-Matthias CHARRIERE**, PH, Anesthésie, Date et signature : Signé **Amélie POINTEAU**, Ingénieur Qualité, Direction Usagers Risques Qualité, Date et signature : le 23/12/2014 Signé	**Pr Bertrand DEBAENE**, Chef de service, Anesthésie, Date et signature : le 17/12/2014 Signé **Martine IMBERT**, Coordonnateur général des soins, Date et signature : le 22/12/2014 Signé

4. DESCRIPTION

4.1. Qui ?

Tous les patients ayant reçu des curares non dépolarisant (Atracurium/Tracrium®, Cisatracurium/Nimbex®, Rocuronium/Esmeron®, Vécuronium/Norcuron®.

4.2. Quand ?

Principalement en fin d'anesthésie générale au bloc opératoire ou en SSPI, après réchauffement du patient (température > 36°C) et avant la levée de la sédation.

4.3. Comment ?

4.3.1. Evaluation quantitative de la curarisation résiduelle (Tof Watch)

- Stimulation de l'adducteur du pouce : électrodes sur le nerf ulnaire (blanche proximale, noire distale), accéléromètre sur la partie ventrale du pouce (s'assurer de sa liberté de mouvement)
- TOF (train de quatre)
  - 4 impulsions séparées de 0,5 secondes
  - Nombre de réponses et rapport T4/T1 si quatre réponses
- Le TOF est désagréable mais non douloureux et peut si nécessaire être réalisé en phase de réveil.

4.3.2. Décurarisation par la Néostigmine (Prostigmine®)

- Possible avec tous les curares non dépolarisants (Tracrium®, Nimbex®, Esmeron®, Norcuron®)
- Contre indication éventuelle en cas si :
  - Insuffisance coronaire non stabilisée
  - Bronchospasme
  - Glaucome à angle fermé
  - Hypertrophie prostatique
  - Maladie de Parkinson
  - Myotonie
- Posologie
  - Moins de 4 réponses au TOF : contre indication
  - Au moins 4 réponses au TOF et T4/T1 < 40% : 0,04-0,05 mg/kg
  - T4/T1 40%-90%: 0,02-0,04 mg/kg
  - T4/T1 > 90% pas de décurarisation nécessaire
- Atropine 0,015 mg/kg systématique avant l'injection de prostigmine

4.3.3. Décurarisation par le Sugammadex (Bridion®)

- Possible seulement avec Esmeron® et Norcuron®
- N'utiliser que si la décurarisation par la Néostigmine n'est pas possible (bloc profond avec moins de 4 réponses au TOF)
- Contre indiqué si :
  - Insuffisance rénale (C Créat < 30 ml/mn)
  - Allergie connue
  - Interaction possible avec Torémifène/Fareston®, Flucoxacilline, acide fusidique IV

- Posologie
  - Sauvetage 16 mg/kg
  - TOF = 0
    - PTC = 0 : attente
    - PTC 1 à 3 : 4 mg/kg
  - TOF = 2 et T4/T1 > 90%
    - 2 mg/kg
  - TOF 4 réponses, T4/T1 > 90% pas de décurarisation nécessaire
- Si une nouvelle curarisation est nécessaire utiliser d'autres curares que Esmeron® ou Norcuron®

5. DOCUMENTS DE REFERENCE

- F Donati, Plaud B. Curarisation, monitorage et décurarisation. Sfar congrès. 2011. pp. 1–16

ANNEXE II

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

PLATEFORME méthodologie BIOSTATISTIQUES • DATA-MANAGEMENT

Réservé à l'administration

No. PBM_____ Date_____

Demande d'accompagnement d'un projet de recherche

Nom et prénom du Demandeur	BEAUMATIN Guillaume
Fonction du demandeur	☐ PUPH, MCU-PH, PH ☐ PHU,CCA, assistant ■ Paramédical Préciser : Etudiant Infirmier Anesthésiste ☐ Interne ☐Autre (préciser)
Service du demandeur *(précisez si l'établissement si différent du CHU de Poitiers)*	Département d'Anesthésie-réanimation
Adresse e-mail de contact	beaumatin.guillaume@orange.fr
Votre demande concerne *Plusieurs choix possibles*	☐L'accompagnement administratif du projet ☐Une aide méthodologique à la conception du projet ☐Une aide pour l'analyse statistique des données ■La promotion interne du projet par le CHU de Poitiers
Le projet s'inscrit-il dans le cadre :	☐D'une réponse à un appel à projet (DGOS, autre) ■D'un travail de mémoire ou de thèse d'exercice ☐Autre cas
Décrivez en une ligne votre projet de recherche *De façon succincte : Justification / Contexte*	Etude observationnelle de la décurarisation par néostigmine en chirurgie bariatrique. La posologie de la néostigmine peut varier selon les médecins et infirmiers anesthésiste en charge du patient : prise en compte du poids réel, du poids idéal théorique voire du poids idéal ajusté. Selon la posologie administrée, le délai de décurarisation et la survenue d'effets secondaires pourraient être modifiés.
Quel est l'objectif principal de votre projet ?	Comparer le délai de décurarisationselon la posologie de néostigmine administrée au patient (sur le PR, le PIT ou le PAJ)
A quelle typologie se rapporte votre projet ?	☐Etude prospective avec intervention (exemple : essai comparatif randomisé) ■Etude prospective observationnelle (exemple : étude de cohorte) ☐Etude rétrospective **Précisez si vous le souhaitez** **Inclusion de tous les patients opérés d'une chirurgie bariatrique et bénéficiant d'une**

	décurarisation par néostigmine au CHU de Poitiers de décembre 2019 à avril 2020
Quel est l'effectif de patients que vous pensez pouvoir inclure pour ce travail ? *Donnez une estimation basée sur les capacités de recrutement, sans calcul plus précis à ce stade*	90 patients
Dans quel délai avez-vous besoin de notre réponse	1 mois (DRCI inclus)
Nom et Prénom et fonction de la personne encadrant le projet si applicable: *Obligatoirement : PU-PH, MCU-PH, PH, PHU, PA, CCA, Assistant, cadre de santé,...*	Dr Matthieu BOISSON MCU-PHdu département d'Anesthésie-Réanimation CHU de POITIERS

ANNEXE III

CHU de Poitiers

DIRECTION DE LA RECHERCHE

Annexe 06 - GRC

Fiche d'évaluation du projet

DELEGATION REGIONALE A LA RECHERCHE CLINIQUE
ET A L'INNOVATION (D.R.C.I.)

Date de la DRCI :	01/10/2019
Nom du chercheur :	Dr Matthieu BOISSON
Intitulé du projet :	NEOCURE- Etude sur l'utilisation de la néostigmine dans l'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique
Rapporteur :	Pr SAULNIER

Qualification réglementaire	☐ RIPH du 1° médicament ☐ RIPH du 1° médicament thérapie innovante ☐ RIPH du 1° dispositif médical ☐ RIPH du 1° hors produit de santé	D ☒ RIPH du 2° à risques et contraintes minimes ☐ RIPH du 3° non interventionnelle ☐ RIPH du 3° dénué de risque
	● monocentrique	○ Multicentrique (|__| centres)

Recensement des besoins

Besoins	Finances		Commentaires
	CHU	Invest	
☐ Reglementaire / contractual.	✓		
☐ Gestion de projet (Chef de projet)	✓		
☐ Contrôle Qualité (ARC) NA			
☐ Méthodologie			
☐ Biostatistiques	✓		
☐ Conception e-CRF CSONLINE			
☐ Conception BDD données XLS			
☐ Randomisation électronique NA			
☐ Data-management NA			
☐ Vigilance NA			
☐ Saisie (TEC)		✓	Mémoire IADE
☐ Matériel et/ou médicaments			
☐ actes médicaux supplém. NA			
☐ Autres (à préciser)			

Fiche d'évaluation du projet

DELEGATION REGIONALE A LA RECHERCHE CLINIQUE
ET A L'INNOVATION (D.R.C.I.)

Date de la DRCI :	01/10/2019
Nom du chercheur :	Dr Matthieu BOISSON
Intitulé du projet :	NEOCURE- Etude sur l'utilisation de la néostigmine dans l'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique
Rapporteur :	Pr SAULNIER

Qualification réglementaire	☐ RIPH du 1° médicament ☐ RIPH du 1° médicament thérapie innovante ☐ RIPH du 1° dispositif médical ☐ RIPH du 1° hors produit de santé	☒ RIPH du 2° à risques et contraintes minimes ☐ RIPH du 3° non interventionnelle ☐ RIPH du 3° dénué de risque
	● monocentrique	○ Multicentrique (|__| centres)

Recensement des besoins

Besoins	Finances		Commentaires
	CHU	Invest	
☐ Reglementaire / contractual.	✓		
☐ Gestion de projet (Chef de projet)	✓		
☐ Contrôle Qualité (ARC) NA			
☐ Méthodologie			
☐ Biostatistiques	✓		
☐ Conception e-CRF CSONLINE			
☐ Conception BDD données XLS			
☐ Randomisation électronique NA			
☐ Data-management NA			
☐ Vigilance NA			
☐ Saisie (TEC)		✓	Mémoire IADE
☐ Matériel et/ou médicaments			
☐ actes médicaux supplém. NA			
☐ Autres (à préciser)			

CHU de Poitiers

DIRECTION DE LA RECHERCHE

Annexe 06 - GRC

Discussion

Discussion : Mémoire IADE
Pas de médicament
Reformuler titre

Avis rendu par la DRCI :

☐ Promotion accordée sans modification du projet

☒ Promotion accordée sous réserve des modifications indiquées dans la discussion *(La promotion finale est validé par le DRCI)*

☐ Projet à représenter en DRCI compte tenu des modifications importantes à apporter

Si le chercheur veut argumenter le fait que ces modifications ne sont pas justifiées, un courrier sera adressé au DRCI qui prendra la décision de promouvoir ou non le projet.

Date : 01 / OCT / 2019

Titre et signature :

ANNEXE IV

ETUDE DE L'ANTAGONISATION DE LA CURARISATION RESIDUELLE EN CHIRURGIE BARIATRIQUE
ETUDE NEOCURE
ETUDE PILOTE

Protocole version n° 2 en date du 13/12/2019

PROTOCOLE DE RECHERCHE
DENUEE DE RISQUES
IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (RNIPH)
(Catégorie 3)

Numéro ID-RCB : 2019-A02647-50

PROMOTEUR
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - 2 rue de la Milétrie-CS 90577
86021 POITIERS cedex
Tél : 05 49 44 33 89 / Fax : 05 49 44 30 58

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Guillaume BEAUMATIN
Etudiant Infirmier Anesthésiste
Département d'Anesthésie–réanimation
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - 2 rue de la Milétrie – CS 90577
86021 Poitiers cedex
Tél : 06 38 26 78 08
E-mail : *beaumatin.guillaume@orange.fr*

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du 01/02/2017 du protocole-type du GIRCI SOHO

CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHU DE POITIERS.
AUCUNE INFORMATION NON PUBLIEE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ETRE DIVULGUEE SANS AUTORISATION ECRITE PREALABLE DU CHU DE POITIERS.

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE		
Version	**Date**	**Raison de la mise à jour**
1	09/10/2019	Soumission AEC
2	13/12/2019	Réponses commentaires CPP

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

SIGNATURE DU PROTOCOLE
Signature de l'Investigateur Coordonnateur Mr Guillaume BEAUMATIN (Prénom NOM) Signature : ..... Date : 13/12/2019
Signature du Promoteur Promoteur : Jean-Pierre DEWITTE Pour le Directeur Général et par délégation le Directeur de la Recherche, Hélène COSTA Signature : ..... Date : 13/12/2019

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur coordonnateur
Mr Guillaume BEAUMATIN
Département d'Anesthésie Réanimation
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
- 2 rue de la Milétrie – CS 90577
86021 Poitiers cedex
Tel : 06 38 26 78 08
Email : beaumatin.guillaume@orange.fr

Investigateur Principal
Dr Matthieu BOISSON
Département d'anesthésie-réanimation
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
- 2 rue de la Milétrie – CS 90577
86021 Poitiers cedex
Tél : 05 49 44 46 35
E-mail : *matthieu.boisson*@chu-poitiers.fr

Services Impliqués
Les blocs de chirurgie bariatrique

Promoteur
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
2 rue de la Milétrie
CS90577
86021 POITIERS cedex
Tél : 05.49.44.33.89
Fax : 05.49.44.30.58

Plateforme Méthodologie-Biostatistiques
Mr Joe DE KEIZER
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
2 rue de la Milétrie
CS90577
86021 Poitiers cedex
Email : joe.de-keizer@chu-poitiers.fr

Data-Management
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
2 rue de la Milétrie – CS 90577
86021 POITIERS cedex
Email : data-management@chu-poitiers.fr

SOMMAIRE

1 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE 10
1.1 Etat actuel des connaissances 11
1.2 Hypothèses de la recherche 11
1.3 Retombées attendues 11
1.4 Justification Recherche Dénuée de risques 12

2 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE 13
2.1 Objectif principal 13
2.2 Objectifs secondaires 13

3 CRITERES D'EVALUATION 14
3.1 Critère d'évaluation principal 14
3.2 Critères d'évaluation secondaires 14

4 CRITERES D'ELIGIBILITE 15
4.1 Critères d'inclusion 15
4.2 Critères de non inclusion 15
4.3 Critères d'exclusion 15
4.4 Modalités de recrutement 15

5 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE 16
5.1 Typologie de la recherche 16
5.2 Calendrier de la recherche 16
5.3 Tableau récapitulatif du suivi participant 16
5.4 Visite de pré-inclusion 16
5.4.1 Information 16
5.4.2 Déroulement de la visite 17
5.5 Visite V0 = le jour de l'intervention 17
5.5.1 Recueil de la non-opposition 17
5.5.2 Déroulement de la visite 17

6 GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES/ EFFETS INDESIRABLES/INCIDENTS 19
7 ASPECTS STATISTIQUES 20
7.1 Calcul de la taille d'étude 20
7.2 Méthodes statistiques employées 20

8 DROITS D'ACCES AUX DONnEES ET AUX DOCUMENTS SOURCE 21
8.1 Accès aux données 21
8.2 Données sources 21
8.3 Confidentialité des données 21
8.4 Origine et nature des données recueillies : 21

9 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE 23
9.1 Consignes pour le recueil des données 23
9.2 Gestion des données 23
9.3 Audit et inspection 23

10 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES 24

10.1 Modifications au protocole **24**
10.2 Information et Anonymat des patients **25**

11 CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE ***26***

12 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION ***27***
12.1 Communications scientifiques **27**
12.2 Communication des résultats aux patients **27**
12.3 Cession des données **27**

13 BIBLIOGRAPHIE ***28***

14 ANNEXES ***29***

LISTE DES ABREVIATIONS

AIVOC	Anesthésie Intra Veineuse a Objectif de Concentration
FC	Fréquence Cardiaque
IADE	Infirmier(e) Anesthésiste Diplômé(e) d'Etat
IMC	Indice de Masse Corporelle
MAR	Médecin Anesthésiste Réanimateur
PAJ	Poids Idéal Ajusté
PIT	Poids Idéal Théorique
PR	Poids Réel
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
T1	1ère réponse du Train de Quatre
T4	4ème réponse du Train de Quatre
TA	Tension Artérielle
Tdq ou TOF	Train de quatre

RESUME

N°ID-RCB : 2019-A02647-50
Version n°2 du 13/12/2019

Titre	**NEOCURE** Etude de l'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique
Promoteur	Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers 2 rue de la Milétrie – CS 90577 – 86021 Poitiers cedex Tél : 05.49.44.33.89 Télécopie : 05.49.44.30.58
Investigateur Coordonnateur	Guillaume BEAUMATIN Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - 2 rue de la Milétrie – CS 90577 86021 Poitiers cedex Tél : 06.38.26.78.08 E-mail : beaumatin.guillaume@orange.fr
Justification / contexte	La posologie de la néostigmine peut varier selon les médecins et infirmiers anesthésistes en charge du patient : prise en compte du poids réel (PR), du poids idéal théorique (PIT) voire du poids idéal ajusté (PAJ). Selon la posologie administrée, le délai de décurarisation et la survenue d'effets secondaires pourraient être modifiés.
Objectif Principal	Comparer le délai de décurarisation selon la posologie de néostigmine administrée au patient (sur le PR, le PIT ou le PAJ)
Objectifs Secondaires	Evaluer la survenue d'une bradycardie en fonction de la posologie de néostigmine administrée (sur le PR, le PIT ou le PAJ) Evaluer la survenue d'un bronchospasme dans les suites de l'administration de néostigmine
Critère de Jugement Principal	Recueil du temps entre l'injection de la néostigmine T0 et obtention d'un rapport entre la 4ème et la 1ère réponse (T4/T1) au train de quatre (TOF) $\geq 0,9$
Critères de Jugement Secondaires	Recueil de la survenue d'une bradycardie définie par une fréquence cardiaque < 50 battements par minute dans l'heure suivant l'injection de la néostigmine. Recueil de la survenue d'un bronchospasme définie par la survenue d'une désaturation < 92% et de sibilants à l'auscultation dans l'heure suivant l'injection de néostigmine.
Schéma de la recherche	Etude prospective, mono centrique, non interventionnelle, pilote.
Critères d'Inclusion	- Patients 18 ans et plus, obèse (IMC $\geq$ 35 Kg/m²), - Patient devant se faire opérer d'une chirurgie bariatrique, - Utilisation du rocuronium, - Entretien de l'anesthésie par un agent halogéné,

	- Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination, - Couverture du sujet par un régime de sécurité sociale ou l'intermédiaire d'une tierce personne, - Non opposition donnée par le sujet après information claire et loyale sur l'étude.
Critères de Non-Inclusion	- Patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à d'autres dérivés, ou à l'un des excipients du néostigmine et du rocuronium - Chirurgie en urgence, - Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, - Personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les femmes enceintes, qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale et enfin les malades en situation d'urgence.
Critères d'Exclusion	- Curarisation résiduelle avec TOF à 4 et T4/T1 $\geq$ 0.
Traitements / Stratégies / Procédures	Dans le cadre de leur prise en charge habituelle, les patients présentant une curarisation résiduelle (TOF = 4 et T4/T1 $\leq$ 0,4) en fin de chirurgie bénéficient de l'injection de néostigmine dont la posologie est à l'appréciation du médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient. Dès l'injection, un chronomètre sera déclenché (T0) avec le monitorage du bloc neuro-musculaire à l'adducteur du pouce (TOF Scan, stimulation automatique toutes les 15 s). Dès le seuil d'un T4/T1 $\geq$ 0,9 franchi, le chronomètre sera stoppé (T1) Selon la posologie administrée, les patients seront répartis en trois groupes : - Groupe PR : posologie de néostigmine entre 30 et 40 µg/kg de poids réel - Groupe PIT : posologie de néostigmine entre 30 et 40 µg/kg de poids idéal théorique - Groupe PAJ : posologie de néostigmine entre 30 µg/kg de poids réel et 40 µg/kg de poids idéal théorique
Taille d'étude	140 patients souhaités
Durée de la Recherche	Durée de la période d'inclusion : un an Durée de la participation pour chaque participant : une journée Durée totale de l'étude : un an et un jour
Analyse statistique des données	Statistiques descriptives Les variables quantitatives seront présentées en moyenne et écart-type et seront comparées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Les variables qualitatives seront présentées en nombre et pourcentage et seront comparées à l'aide d'un test du Chi2 ou de Fisher exact en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5.
Retombées attendues	Réduction des risques lié a la décurarisation chez le sujet obèse, meilleures connaissances physiologiques de l'action de la néostigmine chez le sujet obèse, réduction du temps au bloc opératoire avant l'extubation du patient.

1 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

L'obésité dans le monde représente une part de plus en plus croissante de la population générale. A l'hôpital, la prise en charge de ces patients peut être problématique notamment lors du calcul de la posologie médicamenteuse. Chez l'obèse, il y a modification de la pharmacocinétique des médicaments, par l'augmentation du volume de distribution et par l'accélération de l'élimination.
La distribution est gouvernée par plusieurs facteurs tels que la liaison aux protéines ou le volume de distribution.
Les médicaments concernés par cette étude ne sont que peu impactés par la liaison aux protéines contrairement au rôle du volume de distribution.
Chez le sujet obèse, on note une augmentation de la volémie sanguine. Cette hausse est mécaniquement due à l'augmentation de la masse grasse. Les débits sanguins desservant les principaux organes cibles des médicaments sont, par conséquent, aussi en augmentation. Ce surcroit du volume de distribution et des débits sanguins provoque une perturbation de la pharmacodynamie des médicaments. Ainsi, il est souvent nécessaire d'administrer une dose de charge plus grande d'un médicament afin d'obtenir une concentration cible identique.
Il en est de même pour l'élimination d'un médicament. De part l'augmentation du débit cardiaque et de la taille des organes excréteurs, la vitesse d'élimination sera décuplée.
On note également une modification de la répartition masse grasse/masse maigre et une augmentation de la taille des organes comme le foie, la rate ou les reins.[1]

La néostigmine est un parasympathomimétique indirect, inhibiteur des cholinestérases. Elle est principalement utilisée en anesthésie comme antagoniste des curares non dépolarisants.
L'efficacité des curares est mesurée grâce à un moniteur dénommé « stimulateur au train de quatre (TOF) ». Celui-ci appliqué à l'adducteur du pouce pour la décurarisation, permet en fonction de nombre de réponses et de l'intensité de ces réponses (rapport entre la 4ème et la 1ère réponse ou T4/T1) de déterminer si le patient est extubable ou non[2].
Conformément aux Recommandations Formalisées d'Experts de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)[3], si le patient présente une curarisation résiduelle (T4/T1 < 0,9), une dose de néostigmine doit être administrée. Cette dose est normalement calculée sur le poids réel du patient. Mais compte tenu de la modification du rapport masse maigre/masse grasse chez l'obèse, la posologie de néostigmine décidée par le médecin anesthésiste-réanimateur (MAR) peut être calculée en fonction du poids idéal théorique voire du poids ajusté.
Le poids idéal théorique est calculé via le logiciel DIANE[1] grâce à la formule de Lorentz.
Poids idéal Masculin (en Kg) = Taille (en cm) - 100 - ((Taille (en cm) - 150) /4).[4]
Poids idéal Féminin (en Kg) = Taille (en cm) - 100 - ((Taille (en cm) - 150) /2,5).[4]
Le poids ajusté est quant à lui calculé selon la formule : PIT+0.4*(PR-PIT) [4]
Il pourrait apparaitre dès lors comme pertinent d'observer le délai de décurarisation après l'administration de néostigmine selon la posologie retenue chez le patient obèse.
Comme tout principe actif, la néostigmine est susceptible d'engendrer des effets secondaires néfastes. Le plus préjudiciable sans doute pour le patient reste l'effet bradycardisant de la molécule lié à une importante stimulation vagale. Celle-ci est directement liée à l'augmentation du tonus parasympathique de la molécule. Cette stimulation est contrée par l'administration simultanée d'atropine provoquant un blocage des récepteurs muscariniques.
Le second effet indésirable le plus couramment rencontré lors de l'antagonisation à la néostigmine est la survenue d'un bronchospasme. Ces deux effets indésirables (bradycardie et bronchospasme) seront recherchés lors de cette étude.

[1] Logiciel de recueil de données anesthésiques pré, per et post opératoire au CHU de Poitiers

1.1 Etat actuel des connaissances et contexte local

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude comparant les différentes posologies de néostigmine chez le patient obèse sur les curares de type rocuronium. Selon les experts, la dose de 5 mg de néostigmine serait le maximum administrable au patient. La dernière recommandation formalisée d'experts de la SFAR n'a pas statué sur la prise en charge de la décurarisation de l'obèse par la néostigmine.
Au CHU de Poitiers la chirurgie bariatrique concerne quasi exclusivement les patients dont le BMI est supérieur à 35 kg/m². L'étude concentrée sur cette chirurgie permettra de faciliter le recrutement des patients et de pouvoir étudier un type de chirurgie ou le maintien de la curarisation est nécessaire en per-opératoire.
L'équipe de médecins Anesthésistes-Réanimateurs intervenant dans le secteur de chirurgie bariatrique est composée de six praticiens.
Le protocole d'anesthésie le plus couramment utilisé au CHU de Poitiers en chirurgie bariatrique est le suivant : rémifentanil en AIVOC (modèle de Minto, basé sur le poids idéal), à l'atteinte de la cible cérébrale choisie (entre 3 et 6 ng/ml), il est injecté le propofol à dose de 2 à 4 mg/kg de PIT. Puis dès la perte de conscience objectivé par la disparition du réflexe ciliaire, injection du curare, le rocuronium à la dose de 1 à 1,2 mg/kg de PIT. Après un délai de 45 à 60 s, l'intubation orotrachéale est réalisée. L'anesthésie générale est ensuite maintenue par des gaz halogénés (Desflurane). Selon les praticiens et le type de chirurgie bariatrique, une injection de 0,15 à 0,5 mg/kg de PR de Kétamine peut être réalisée en début de chirurgie. L'analgésie post-opératoire est assurée par l'injection d'un bolus de morphine de 0,15 mg/kg de PIT, paracétamol, néfopam +/- anti-inflammatoires non stéroïdiens au plus tard 30 min avant la fin de la chirurgie.
A la fin de la chirurgie, en cas de curarisation résiduelle (TOF à 4, T4/T1 < 90%), le patient est antagonisé selon des modalités dépendantes du praticien : posologie de prostigmine entre 30 et 40 µg/kg de PR ou PIT avec une posologie d'atropine de 10 à 20 µg/kg de PIT.
Lors d'un recueil de données, pour une étude préliminaire rétrospective sur le même sujet, il a été retrouvé pour un total de 27 patients dont le BMI était supérieur a 35 un ratio tel que : 6 patients en poids réels soit 22,2%, 7 patients en poids idéal théorique soit 25,9% et enfin 14 patients en poids ajusté soit 51,9%

Cette étude portera sur l'antagonisation du rocuronium qui est utilisé quotidiennement au CHU de Poitiers.

1.2 Hypothèses de la recherche

Cette étude prospective, non interventionnelle étudiera le délai de décurarisation des malades obèses subissant une intervention chirurgicale bariatrique.
Notre hypothèse est que le choix de la posologie influence le délai de décurarisation et qu'une administration de la néostigmine sur la base de PIT allonge le délai de décurarisation.

1.3 Retombées attendues

Ce projet devrait aboutir à la création d'un protocole institutionnel pour une meilleure prise en charge du patient.

1.4 Justification Recherche Dénuée de risques

Ne modifiant en rien les pratiques professionnelles cette étude ne présente aucun risque pour le patient, pour les professionnels de santé ou pour l'établissement.
Elle est uniquement observationnelle.

2 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

2.1 Objectif principal

Comparer le délai de décurarisation selon la posologie de néostigmine administrée au patient (sur le PR, le PIT ou le PAJ)

2.2 Objectifs secondaires

Evaluer la survenue d'une bradycardie en fonction de la posologie de néostigmine administrée (sur le PR, le PIT ou le PAJ)
Evaluer la survenue d'un bronchospasme

3 CRITERES D'EVALUATION

Selon la posologie administrée, les patients seront répartis en trois groupes :

- Groupe PR : posologie de néostigmine entre 30 et40 µg/kg de poids réel
- Groupe PIT : posologie de néostigmine entre 30 et 40 µg/kg de poids idéal théorique
- Groupe PAJ : posologie de néostigmine entre 30 µg/kg de poids réel et 40 µg/kg de poids idéal théorique

3.1 Critère d'évaluation principal

Recueil du temps entre l'injection de la néostigmine T0 et obtention d'un rapport entre la 4ème et la 1ère réponse (T4/T1) au train de quatre (TOF) ≥ 0,9.

3.2 Critères d'évaluation secondaires

Recueil de la survenue d'une bradycardie définie par une fréquence cardiaque < 50 battements par minute dans l'heure suivant l'injection de néostigmine.
Recueil de la survenue d'un bronchospasme définie par la survenue d'une désaturation < 92% et de sibilants à l'auscultation dans l'heure suivant l'injection de néostigmine.

4 CRITERES D'ELIGIBILITE

4.1 Critères d'inclusion

- Patients 18 ans et plus, obèse (IMC ≥ 35 Kg/m²),
- Patient devant se faire opérer d'une chirurgie bariatrique,
- Utilisation rocuronium,
- Entretien de l'anesthésie par un agent halogéné,
- Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination,
- Couverture du sujet par un régime de sécurité sociale ou l'intermédiaire d'une tierce personne,
- Non opposition donnée par le sujet après information claire et loyale sur l'étude.

4.2 Critères de non inclusion

- Patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à d'autres dérivés, ou à l'un des excipients du néostigmine et du rocuronium,
- Chirurgie en urgence,
- Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère,
- Personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les femmes enceintes, qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale et enfin les malades en situation d'urgence.

4.3 Critères d'exclusion

- Curarisation résiduelle avec TOF à 4 et T4/T1 ≥ 0.4

4.4 Modalités de recrutement

Les patients ayant une chirurgie bariatrique programmée se verront proposer le protocole lors de la visite d'anesthésie, s'ils répondent aux critères d'éligibilités.

5 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

5.1 Typologie de la recherche

Il s'agira d'une étude prospective, mono centrique, non interventionnelle.

5.2 Calendrier de la recherche

Durée de la période d'inclusion : un an
Durée de participation de chaque participant : 1 jour
Durée totale de la recherche *(durée de la période d'inclusion + durée de participation)* : Un an et un jour

5.3 Tableau récapitulatif du suivi participant

	Pré-Inclusion Avant l'opération	**Visite V0** Inclusion	**Visite V1** SSPI
Information Patient	**X**		
Vérification des critères d'éligibilité	**X**	**X**	
Recueil de la non opposition		**X**	
Poids/Taille		**X**	
Curare utilisé		**X**	
Dose de néostigmine administrée		**X**	
Dose d'atropine administrée		**X**	
TOF et T4/T1		**X**	
Chronométrage T0/T1		**X**	
Bradycardie		**X**	**X**
Survenue d'un bronchospasme		**X**	**X**

5.4 Visite de pré-inclusion

Elle aura lieu quelques semaines avant ou la veille de l'intervention.

5.4.1 Information

Lors de la consultation d'anesthésie, le médecin investigateur informera le patient de la possibilité de participer à cet essai clinique et répondra à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche.

Il précisera également les droits du patient dans le cadre d'une recherche et vérifiera les critères d'éligibilité.
Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de non-opposition sera alors remis au patient par le médecin investigateur.
Après cette séance d'information, le patient disposera d'un délai de réflexion avant la signature de la non-opposition à la Visite V0.
Le médecin investigateur sera responsable de l'obtention de la non-opposition écrite du participant.

5.4.2 Déroulement de la visite

Aucun examen supplémentaire ne sera réalisé pour la recherche outre les examens requis par la consultation d'anesthésie.
Lors de cette visite, le patient bénéficiera comme pour toute consultation d'anesthésie d'un interrogatoire médical (données démographiques, indication opératoire, antécédents médicaux et chirurgicaux, traitements en cours…), et d'un examen clinique.
L'investigateur s'assurera de la présence des critères d'éligibilités dans la recherche.

5.5 Visite V0 = le jour de l'intervention

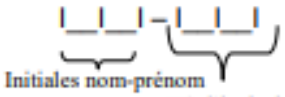
La visite aura lieu le jour de l'hospitalisation du patient.
L'investigateur vérifiera de nouveau les critères d'éligibilités de la recherche.

Aucun examen supplémentaire ne sera réalisé pour la recherche.

5.5.1 Recueil de la non-opposition

L'investigateur sera responsable de l'obtention de la non-opposition écrite du patient.
Le patient et l'investigateur inscriront leurs noms et prénoms en clair, dateront et signeront le formulaire de non-opposition.

L'exemplaire original sera conservé dans le classeur de l'investigateur. Un exemplaire (un autre original ou une copie) sera remis au patient.
L'investigateur précisera dans le dossier médical du patient sa participation à la recherche, les modalités du recueil de la non-opposition ainsi que celle de l'information.
Le patient se verra attribuer un numéro de patient, selon la règle :



5.5.2 Déroulement de la visite

Pour cette étude, seront relevées à partir du dossier médical du patient les données suivantes recueillies durant l'intervention :

- PIT ;
- Posologie et heure d'injection du rocuronium
- Posologie et heure d'injection néostigmine
- Posologie atropine
- TOF et heure obtention T4/T1>= 90%
- T0 et T1 (correspondant au début et à l'arrêt du chronomètre)
- Ratio néostigmine/PR et PIT
- Fréquence cardiaque

- Survenu d'un bronchospasme

La posologie de la néostigmine administrée au patient obèse durant l'intervention sera laissée à la décision du médecin anesthésiste-réanimateur.
Rien ne sera imposé durant l'étude.
Un chronomètre sera déclenché (T0) à l'injection de la néostigmine avec le monitorage du bloc neuro-musculaire à l'adducteur du pouce (TOF Scan, stimulation automatique toutes les 15 s) et dès que le seuil d'un T4/T1 ≥ 0,9 sera franchi le chronomètre sera stoppé (T1).

Il sera pris en compte pour l'objectif de l'étude la dose de néostigmine administrée par rapport au poids : soit réel, soit idéal théorique, soit idéal ajusté.
Une répartition des patients en trois groupes sera réalisée automatiquement par la pratique courante :

- Groupe PR : posologie de néostigmine entre 30 et 40 µg/kg de poids réel
- Groupe PIT : posologie de néostigmine entre 30 et 40 µg/kg de poids idéal théorique
- Groupe PAJ : posologie de néostigmine entre 30 µg/kg de poids réel et 40 µg/kg de poids idéal théorique

L'investigateur coordonnateur, Guillaume BEAUMATIN étudiant infirmier anesthésiste se chargera du recueil de données.

5.6 Visite V1 = En salle de Surveillance Post-Interventionnelle

Après l'intervention le patient ira en salle de surveillance post-interventionnelle pendant au moins 1 heure où seront surveillées la bradycardie, et la survenue d'un bronchospasme.

6 GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES/ EFFETS INDESIRABLES/INCIDENTS

Les évènements indésirables / effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, cosmétovigilance…) en conformité avec la règlementation en vigueur.

Il est recommandé aux déclarants de spécifier que le patient est inclus dans un essai clinique et d'identifier précisément l'essai clinique concerné.

7 ASPECTS STATISTIQUES

7.1 Calcul de la taille d'étude

Le service d'Anesthésie-réanimation du CHU de Poitiers réalise environ 5 à 6 chirurgies bariatriques par semaine. Nous pouvons donc espérer inclure 140 patients pendant la période d'inclusion. D'après les résultats de notre étude rétrospective, nous espérons inclure 30 patients dans le plus petit des 3 groupes qui avait une répartition de 22%. Il s'agit d'une étude pilote. Par conséquent, d'un point vue statistique, l'inclusion de 140 patients sera suffisante pour réaliser l'étude.

7.2 Méthodes statistiques employées

Statistiques descriptives
Les variables quantitatives seront présentées en moyenne et écart-type et seront comparées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Les variables qualitatives seront présentées en nombre et pourcentage et seront comparées à l'aide d'un test du Chi2 ou de Fisher exact en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5.

Analyse du critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire
Les patients seront répartis selon trois groupes : le groupe PR (poids réel), le groupe PIT (poids idéal théorique) et le groupe PAJ (poids idéal ajusté). La moyenne des délais d'apparition d'un rapport T4/T1>0,9 sera comparée dans les trois groupes par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. S'il y a lieu, les groupes seront comparés deux à deux par le test de Wilcoxon.
Les critères de jugements secondaires seront comparés par le test du Chi2 (ou le test de Fisher exact).

Le seuil de significativité sera de 5% pour l'ensemble des analyses et les données manquantes seront décrites mais aucune imputation ne sera réalisée.

.

8 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET AUX DOCUMENTS SOURCE

8.1 Accès aux données

L'acceptation de la participation au protocole implique que les personnes qui réalisent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

8.2 Données sources

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche.
Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.
Le dossier médical du patient consigné dans le logiciel DIANE servira de document source à la recherche.

8.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.
Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.
Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.
Seules les initiales du nom et du prénom du patient seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée de l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

8.4 Origine et nature des données recueillies :

Les données nécessaires à la réalisation de la recherche sont saisies à partir du dossier médical du patient qui constitue le dossier source.

Les données sources (dossier médical, résultats d'examens, questionnaires, correspondance médicale) sont conservées par l'investigateur pour une durée de 25 ans après la fin de l'étude.
L'investigateur s'engage à autoriser un accès direct aux données sources de l'étude lors des visites de contrôle, d'audit ou d'inspection.

Pour chaque patient éligible, sera colligée dans un cahier d'observation standard papier l'observation des données cliniques contenues dans son dossier médical.

Les données suivantes seront relevées :

- Sexe, âge
- Poids, taille, IMC
- Type de chirurgie ;
- PIT ;
- Posologie et heure d'injection du rocuronium
- Posologie et heure d'injection néostigmine
- Posologie atropine
- TOF et heure obtention T4/T1>= 90%
- T0 et T1 (correspondant au début et à l'arrêt du chronomètre)
- Ratio néostigmine/PR et PIT
- Fréquence cardiaque
- Survenu d'un bronchospasme

9 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

9.1 Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole seront consignées sur les cahiers d'observation et une explication sera apportée pour chaque donnée manquante.
Les données seront recueillies au fur et à mesure de leur obtention, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.
Les données seront recueillies sur un cahier d'observation papier (CRF papier).
Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront notées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Les données notées dans le CRF et provenant des documents sources doivent être cohérentes entre elles. Dans le cas contraire, les différences doivent être justifiées et documentées.
Les données seront recueillies au fur et à mesure de leur obtention par les investigateurs.
L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies.

9.2 Gestion des données

Les données du CRF papier seront saisies à l'aide d'un masque de saisie sur une base sécurisée.
Un export des données sera réalisé durant l'étude pour le mémoire de Mr BEAUMATIN.

Un contrôle qualité de la saisie sera effectué par une personne indépendante de l'étude.
Celui-ci sera effectué sur une partie de l'effectif tiré au sort.

9.3 Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données.
L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.
Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

10 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et les investigateurs s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé), ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site http://www.wma.net).

La recherche sera conduite conformément au présent protocole.

CPP
Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest VI (CPP Ouest VI).

CNIL/RGPD
Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004 et la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.
L'étude respectera le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) n°2016-679 du 27 avril 2016.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-003) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés, homologuée par délibération n°2018-154 du 3 mai 2018, entrée en vigueur le 13 juillet 2018. Le CHU de Poitiers a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Clinical Trial
Cette recherche sera enregistrée sur le site http://clinicaltrials.gov/

10.1 Modifications au protocole

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP. Cette validation peut nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche.

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de toutes les personnes qui réalisent la recherche, qui s'engagent à en respecter le contenu.

10.2 Information et Anonymat des patients

Les patients seront informés de l'utilisation de leurs données médicales dans le cadre de cette étude et de l'inclusion de ces données personnelles, rendues anonymes, dans une base informatique conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
Une note d'information et de non-opposition sera remise au patient et le fait que le patient a été informé et qu'il ne s'oppose pas à participer à cette étude sera noté dans le dossier médical.

L'investigateur s'assure que l'anonymat de chaque sujet participant à l'étude est respecté : seules les initiales du nom et du prénom du patient ainsi qu'un numéro d'entrée dans l'étude figeront dans le cahier d'observation et autre document de l'étude.
Ce numéro de patient pourra être aussi suivi du numéro de centre.

Une liste de correspondance sera conservée par l'investigateur dans le classeur de l'étude.
Cette liste de correspondance fait partie des documents de l'étude et sera conservée pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Aucune information permettant l'identification des personnes n'est communiquée à des tiers autres que ceux, représentants du promoteur et des Autorités compétentes, réglementairement habilitées à détenir cette information et qui sont tous tenus au secret professionnel.

11 CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche seront archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche :
  - Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
  - Les non-oppositions
  - Les cahiers d'observation (copies)
  - Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
  - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents seront sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

A l'issue de la période d'utilité pratique, l'ensemble des documents à archiver, tels que définis dans la procédure DRC-DOC-004 « classement et archivage des documents liés aux recherches » du CHU de Poitiers sera transféré sur le site d'archivage (Service Central des Archives – CHU Poitiers) et sera placé sous la responsabilité du Promoteur pendant 15 ans après la fin de l'étude conformément aux pratiques institutionnelles.

12 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

12.1 Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par le CHU de Poitiers. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de toutes les personnes ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche.
Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE, avril 2010).

12.2 Communication des résultats aux patients

A leur demande, les participants à la recherche sont informés des résultats globaux de celle-ci.

12.3 Cession des données

Le recueil et la gestion des données sont assurés par le CHU de Poitiers. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

13 BIBLIOGRAPHIE

1 -A.Boulamery-Velly, N. Simon, B.Bruguerolle - Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse – Réanimation 15 (2006)

2-3 https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/10/2_RFE-CURARE-3.pdf

4http://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/bdeu8hnz/R%C3%A9animation%20du%20patient%20ob%C3%A8se.pdf

5-Debaene B.Comment j'utilise en pratique le monitorage de la décurarisation ? ;MAPAR 2016 ;433-43

6- Suzuki T[1], Masaki G, Ogawa S. Neostigmine-induced reversal of vecuronium in normal weight, overweight and obese female patients. BJA: British Journal of Anaesthesia.Vol 97 p 160-163.2006/08/01

7- http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219235.htm

14 ANNEXES

Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains
Version Octobre 2013

Préambule

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Chaque paragraphe doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Conformément au mandat de l'AMM, cette Déclaration s'adresse en priorité aux médecins. L'AMM invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Principes généraux

3. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes: «La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Ethique Médicale déclare qu'un «médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne».
4. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.
5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en fin de compte, doit impliquer des êtres humains.
6. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.
7. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits.
8. Si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche.
9. Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'autodétermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de

santé, et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.

10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.

11. La recherche médicale devrait être conduite de sorte qu'elle réduise au minimum les nuisances éventuelles à l'environnement.

12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en science. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent.

13. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés.

14. Les médecins qui associent la recherche médicale à des soins médicaux devraient impliquer leurs patients dans une recherche uniquement dans la mesure où elle se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si les médecins ont de bonnes raisons de penser que la participation à la recherche ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

15. Une compensation et un traitement adéquats doivent être garantis pour les personnes qui auraient subi un préjudice en raison de leur participation à une recherche.

Risques, contraintes et avantages

16. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.

17. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les groupes impliqués, par rapport aux bénéfices prévisibles pour eux et les autres personnes ou groupes affectés par la pathologie étudiée.

Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur.

18. Les médecins ne peuvent pas s'engager dans une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante.

Lorsque les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des conclusions définitives ont été démontrées, les médecins doivent évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche.

Populations et personnes vulnérables

19. Certains groupes ou personnes faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et peuvent avoir une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel.

Tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée.

20. La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent.

Exigences scientifiques et protocoles de recherche

21. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

22. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, les conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche.

Dans les essais cliniques, le protocole doit également mentionner les dispositions appropriées prévues pour l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique.

Comités d'éthique de la recherche

23. Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence. Ce comité doit être transparent dans son fonctionnement, doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue et doit être dûment qualifié. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche.

Le comité doit avoir un droit de suivi sur les recherches en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout évènement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité. A la fin de la recherche, les chercheurs doivent soumettre au comité un rapport final contenant un résumé des découvertes et des conclusions de celle-ci.

Vie privée et confidentialité

24. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

Consentement éclairé

25. La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé.

26. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après à l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche. La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informée de son droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

Toutes les personnes impliquées dans des recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales et des résultats de celles-ci.

27. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin doit être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé doit être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

28. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.

29. Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.

30. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état

XL

physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

31. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une recherche ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais nuire à la relation patient-médecin.

32. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, telles que les recherches sur tissus et données contenues dans les biobanques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou réutilisation. Il peut se présenter des situations exceptionnelles où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche concerné.

Utilisation de placebo

33. Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non-intervention, est acceptable ; ou

lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non-intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention,

et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non-intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.

Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique

34. En prévision d'un essai clinique, les promoteurs, les chercheurs et les gouvernements des pays d'accueil devraient prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci. Cette information doit également être communiquée aux participants au cours du processus de consentement éclairé.

Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats

35. Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.

36. Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

Interventions non avérées dans la pratique clinique

37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

ANNEXE V

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES OUEST VI
Centre Hospitalier Universitaire Morvan 2 avenue FOCH Bâtiment 1 RDC – 29609 BREST Cedex

Présidente
Dr. Mariannick LE BOT
Vice-présidente
Mme Nicole QUENTEL
Secrétaires Généraux
Dr. Julien OGNARD
Dr. Dewi GUELLEC

CHU de Poitiers
Direction de la Recherche et de l'Innovation
AGORA Direction
Madame Fanny ABRIAT
2, rue de la Milétrie
CS 90577
86021 Poitiers cedex

Brest, le 9 janvier 2020

Nos réf : **CPP Ouest 6 – CPP 1225 HPS3**
Numéro IDRCB : 2019-A02647-50
N° dossier RIPH : 19.10.15.44235

Madame,

Le mardi 5 novembre 2019, le Comité de Protection des Personnes Ouest VI avait examiné le projet de recherche mentionné au 3° de l'article L.1121-1 du CSP. L'étude est intitulée :

NEOCURE-Etude de l'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique

Promoteur : CHU Poitiers
Investigateur coordonnateur : Monsieur Guillaume Beaumatin – Etudiant Infirmier Anesthésiste - Poitiers

Après avoir étudié les documents suivants :

- Le protocole version n°1 du 09/10/2019
- Le résumé du protocole version n°1 du 09/10/2019
- Le formulaire d'information et de non-opposition pour le patient version n°1 du 09/10/2019,
- L'annexe 1
- La liste des investigateurs participant, version n°1 du 09/10/2019 ainsi que les CV
- Le récépissé de la CNIL (conformité MR003)
- Le numéro ID-RCB
- Le dossier standard de collecte des données

Après avoir entendu les rapporteurs, le Comité avait émis à l'unanimité une demande de renseignements complémentaires.

Avaient participé aux délibérations

- Dr. CARLHANT-KOWALSKI	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. LE BOT	Qualifié en raison de compétences en matière de biostatistique
- Dr. GUELLEC	Qualifié en raison de compétences en matière de biostatistique
- Mme LE GALL – IANOTTO	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. LARHANTEC	Pharmacien hospitalier
- Madame MESMEUR	Infirmière
- Madame DA FONSECA	Psychologue
- Mme VOURC'H	Qualifiée en raison de compétences en matière juridique
- Mme MOYSAN	Qualifiée en raison de compétences en matière juridique
- Mme QUENTEL, Mme GUITTET	Représentantes des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé

Téléphone : 02.30.33.80.64 –65 *Fax 02.98.34.25.79* *Mail cpp.ouest6@chu-brest.fr*

Avaient participé sans voix délibérative

- Dr. GUERET	Qualifié en matière de recherche biomédicale

Les membres du Comité avaient déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt avec les intervenants de la recherche.

Lors de la séance du 7 janvier 2020, après réception et étude des documents ci-après :

- le protocole et résumé version n°2 du 13.12.2019;
- la notice d'information et non-opposition patient version n°2 du 13.12.2019,
- le dossier standard de collecte des données modifié,
- le cahier d'observation version n°1 du 13.12.2019,
- le tableau comparatif versions n°1 et n°2.

Après avoir entendu les rapporteurs, le Comité a émis à l'unanimité un **avis favorable définitif.**

Ont participé aux délibérations

- Dr. CARLHANT-KOWALSKI	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. LE BOT	Qualifié en raison de compétences en matière de biostatistique
- Dr. OGNARD	Qualifié en raison de compétences en matière de biostatistique
- Dr. GUELLEC	Qualifié en raison de compétences en matière de biostatistique
- Dr. FIEDLER	Pharmacien hospitalier
- Mme MESMEUR	Infirmière
- Mme MOYSAN	Qualifiée en raison de compétences en matière juridique
- Mme CUEFF, Mr VIDAL	Représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé

Ont participé sans voix délibérative

- Mme LE GALL – IANOTTO	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. LE MOIGNE	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. GUERET	Qualifiée en matière de recherche biomédicale

Les membres du Comité ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt avec les intervenants de la recherche.

En vertu de l'article R 1123-28, le présent avis devient caduc si l'étude n'a pas débuté dans un délai de deux ans.

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, je vous prie de croire, Madame, à l'assurance de mes salutations les meilleures.

Mariannick LE BOT
Présidente du CPP Ouest VI



Téléphone : 02.30.33.80.64 -65 *Fax 02.98.34.25.79* *Mail cpp.ouest6@chu-brest.fr*

ANNEXE VI

NEOCURE

Etude de l'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique

N° CENTRE : 01

INITIALES : |__| - |__|

NUMERO D'INCLUSION : |__||__|

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Guillaume BEAUMATIN Etudiant Infirmier Anesthésiste Département d'Anesthésie–réanimation Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - 2 rue de la Milétrie – CS 90577 86021 Poitiers cedex
METHODOLOGISTE	Mr Joe DE KEIZER Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers 2 rue de la Milétrie CS90577 86021 Poitiers cedex
PROMOTEUR	**Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers** CS90577 86 021 POITIERS cedex Tel : 05.49.44.33.89Fax : 05.49.44.30.58

Critères d'Inclusion

Date d'obtention de la non-opposition : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

✓ Patients 18 ans et plus, obèse (IMC ≥ 35 Kg/m²)	❍0-Non ❍1-Oui
✓ Patient devant se faire opérer d'une chirurgie bariatrique	❍0-Non ❍1-Oui
✓ Utilisation de rocuronium	❍0-Non ❍1-Oui
✓ Entretien de l'anesthésie par un agent halogéné	❍0-Non ❍1-Oui
✓ Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination	❍0-Non ❍1-Oui
✓ Couverture du sujet par un régime de sécurité sociale ou l'intermédiaire d'une tierce personne	❍0-Non ❍1-Oui
✓ Non opposition donnée par le sujet après information claire et loyale sur l'étude	❍0-Non ❍1-Oui

Critères de non Inclusion

- ✓ Patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à d'autres dérivés, ou à l'un des excipients de la néostigmine et ou du rocuronium
  - ❍0-Non
  - ❍1-Oui
- ✓ Chirurgie en urgence
  - ❍0-Non
  - ❍1-Oui
- ✓ Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère
  - ❍0-Non
  - ❍1-Oui
- ✓ Personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les femmes enceintes, qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale et enfin les malades en situation d'urgence
  - ❍0-Non
  - ❍1-Oui

Visite V0 - Données démographiques

Date de naissance : |__|__|/|__|__|__|__|

Age :

Sexe : ❍ 1-Homme
❍2-Femme

Poids *(Kg)* : |__|__|__|.|__|

Taille (*cm*) : |__|__|__|

IMC (kg/m²)

Visite V0 - Chirurgie

Données générales

Date de la chirurgie: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Type de chirurgie : ❍Sleeve
❍ By -pass
❍ Autre : _____

PIT |__|__|__|.|__| (en kilogrammes)

Curare

Dose cumulée de rocuronium |__|__|__|.|__| (valeurs décimales, en milligrammes)

Dernière heure d'injection du curare |__|__|/|__|__|/|__|__| (heures:minutes:secondes)

Néostigmine

Dose de néostigmine |__|__|__|.|__| (valeurs décimales, en milligrammes)

Heure d'injection de la néostigmine(T0)|__|__|/|__|__|/|__|__|(heures:minutes:secondes)

Atropine

Dose d'atropine |__|__|__|.|__| (valeurs décimales, en milligrammes)

Visite V0 - Chirurgie

TOF

Valeur du TOF au moment de l'injection |__|__|__| (en pourcentage)

TOF à T0 en pourcentage |__|__|__|

Heure d'obtention T4/T1>= 90% (T1)|__|__|/|__|__|/|__|__| (heures:minutes:secondes)

Délais entre l'injection de néostigmine et T4/T1>= 90% |__|__| (en secondes)

Fréquence cardiaque

FC avant injection de la néostigmine |__|__|__| (en battements/minutes)

Ratio

Ratio néostigmine/PR |__|__|__|

Ratio néostigmine / PIT |__|__|__|

Groupe de Répartition

Groupe patient :❍ 1-PR❍ 2-PIT❍3-PAJ

Bronchospame

Survenue d'un bronchospasme ❍0-Non
❍1-Oui

L

Visite V1 en SSPI

Surveillance

FC la plus basse dans l'heure durant l'heure de surveillance |__|__|__| (en battements/minutes)

Survenue d'un bronchospasme
- ❍0-Non
- ❍1-Oui

Fin d'étude

Le patient a-t-il suivi l'étude dans sa totalité ?
- ❍ 0-Non
- ❍ 1-Oui

Si NON, *compléter ci-dessous :*

Date de la sortie d'étude prématurée : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Motif de la sortie de l'étude prématurée :
- ❍ 1-Refus ou retrait du consentement - Utilisation des données permises
- ❍ 2-Refus ou retrait du consentement - Utilisation des données non permises
- ❍ 3-Décès
- ❍ 88-Autre

Si Décès, Date du Décès : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Si autre, préciser : .....

ANNEXE VII

NOTICE D'INFORMATION
DU PATIENT

ETUDE DE L'ANTAGONISATION DE LA CURARISATION RESIDUELLE EN CHIRURGIE BARIATRIQUE

ETUDE NEOCURE

N°ID-RCB : 2019A02647-50

Madame, Monsieur,

Vous allez être prochainement opéré pour une chirurgie de l'estomac durant laquelle vous allez avoir une anesthésie générale.
Quand vous serez profondément endormi, nous vous administrerons du curare, médicament que nous utilisons quotidiennement, qui permet de relâcher complètement les muscles du corps. Grâce à lui, l'anesthésiste-réanimateur mettra en place la respiration artificielle, et le chirurgien pourra opérer plus facilement.
Le curare a la capacité de rester dans le corps humain très longtemps. De ce fait, nous utilisons un second médicament, la néostigmine, à la fin de l'intervention chirurgicale pour limiter ses effets, il agit comme un antidote.
La dose recommandée par le fabricant pour l'antidote se calcule en fonction du poids.
Comme il n'existe pas de recommandation spécifique chez les patients obèses, le médecin anesthésiste-réanimateur calcule la dose du médicament soit sur le poids réel, soit sur le poids idéal théorique (c'est-à-dire un poids moyen d'une population par rapport à la taille) ou bien sur le poids ajusté (c'est-à-dire qu'il majore le poids idéal par rapport au surpoids) et cela sans que l'on sache lequel est préférable.

C'est pourquoi le Docteur.....
vous propose de participer à une recherche biomédicale, dont le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (2 rue de la Milétrie -CS90577- 86021 POITIERS - 05.49.44.33.89) est le promoteur.

Pourquoi cette l'étude

Grâce à cette étude, nous souhaiterions pourvoir connaitre le délai d'action de l'antidote (néostigmine) par rapport au choix de la dose administrée en fonction du calcul du poids choisi. En effet, chez la personne obèse, il y a une modification de la distribution des médicaments (sang et autres volumes du corps) et leur élimination entraine des perturbations, de la pharmacocinétique et de l'action de ces médicaments. Il est essentiel d'en tenir compte pour le calcul des doses de médicaments.

Déroulement de l'étude

Cette étude est purement observationnelle, nous n'imposerons rien au médecin anesthésiste-réanimateur dans le choix de son mode de calcul. Que vous acceptiez ou non de participer à l'étude, votre prise en charge ne sera pas modifiée par rapport à la pratique habituelle.
Nous relèverons seulement la dose de l'antidote qui vous a été administrée et le temps que

l'antidote met pour éliminer le curare. Nous mesurons aussi votre fréquence cardiaque et recherchons la survenue d'un bronchospasme, effet secondaire possible de la néostigmine.

Bénéfices attendus

Aucun bénéfice individuel n'est attendu chez les patients se prêtant à cette recherche.
Par contre l'étude nous permettra de mettre en place un protocole pour une meilleure prise en charge du patient.

Etudes rétrospectives (données personnelles et médicales)

Les données qui seront relevées au cours de la recherche seront utilisées pour les besoins de la recherche. À son terme, nous souhaiterions les conserver, sauf opposition de votre part, afin d'être réutilisées pour d'autres études rétrospectives pendant 15 ans.

Participation volontaire

Votre participation à cette recherche sera d'une journée. Celle-ci est tout à fait volontaire et n'entraînera aucun coût supplémentaire pour vous.
Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Vous êtes libre de changer d'avis à tout moment et de retirer votre non-opposition sans avoir à vous justifier. Votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de votre maladie. Vos données recueillies pendant la recherche ne seront analysées que si vous nous donnez votre accord.
Si des informations nouvelles, pouvant remettre en cause votre participation, apparaissaient en cours d'étude, votre médecin et vous en seriez immédiatement informés.
Vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment.

Obtention d'informations complémentaires

Le **Docteur Matthieu BOISSON** (Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers – Département d'Anesthésie-Réanimation- 2 rue de la Milétrie-CS 90577- 86021 POITIERS Cedex) pourra répondre à tout moment à toutes vos questions concernant l'étude NEOCURE. Vous pourrez le joindre au numéro de téléphone suivant : **05.49.44.38.95**.

Confidentialité, Recueil et Utilisation des données

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles et médicales, spécifiques à l'étude, va être mis en œuvre de façon confidentielle pour permettre l'analyse des résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés dans cette notice d'information.
Vos données personnelles recueillies à l'occasion de cette étude, seront transmises au responsable du traitement des données : le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, 2 rue de la Milétrie - CS 90577- 86021 POITIERS Cedex- Tel : 05.49.44.33.89.

Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, ni votre nom, ni votre prénom, ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement seront saisies sur le cahier d'observation ou dans tout autre dossier que le médecin de l'étude fournira au CHU de Poitiers en tant que promoteur et/ou aux personnes agissant pour son compte dans des conditions assurant leur confidentialité, en France ou à l'étranger. Ces informations seront identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Ce code permettra de ne pas révéler votre identité et les données seront ainsi codées.

A tout moment, pendant ou après l'étude, le personnel habilité du CHU de Poitiers ou ses représentants, ainsi que les autorités de santé françaises ou étrangères, pourront avoir un accès direct à votre dossier médical afin de contrôler l'exactitude des données recueillies à

LIV

l'occasion de cette étude, sauf si vous vous y opposez. Dans ces circonstances, votre identité pourra être révélée. Toutes ces personnes sont soumises au secret professionnel.

Vos données codées peuvent être partagées avec des chercheurs ne participant pas à cette étude et ce, à des fins de recherche ou pour faire progresser la science et la santé publique. Le cas échéant, le CHU de Poitiers veillera à supprimer toute information qui permettrait de vous identifier conformément à sa politique de partage des données cliniques.

Conformément au Règlement Général sur la Protection des Données, vous avez le droit:

- d'accéder, via le médecin de l'étude à toutes vos données recueillies pendant l'étude et, le cas échéant, de demander des rectifications, si vos données s'avéraient inexactes ou de les compléter si elles étaient incomplètes.
- de vous opposer à la transmission ou de demander la suppression des données à l'occasion de cette étude, couvertes par le secret professionnel qui sont susceptibles d'être utilisées et traitées dans cette étude à tout moment et sans justification.
- à la portabilité des données à l'occasion de cette étude : vous pouvez demander à ce que vos données personnelles vous soient restituées ou transférées à un tiers lorsque cela est possible.
- de vous retirer de l'étude ; les données recueillies avant votre retrait pourront encore être traitées avec les autres données de l'étude, si leur effacement compromet la réalisation des objectifs de l'étude. Aucune nouvelle donnée vous concernant ne sera recueillie pour la base de données de l'étude.
- d'exercer votre droit de limitation du traitement de vos données dans les situations prévues par la loi.
- de déposer une réclamation concernant les modalités du traitement de vos données auprès de l'autorité de surveillance chargées d'appliquer la loi relative à la protection des données. En France, il s'agit de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) dont l'adresse est la suivante : https://www.cnil.fr.

Si vous avez des questions ou des réclamations au sujet du traitement de vos données au cours de cette étude, vous devez tout d'abord prendre contact auprès du médecin qui vous suit dans l'étude et qui pourra orienter votre demande.
Vous pouvez aussi contacter le représentant légal des traitements des données en exercice, le Directeur Général du CHU de Poitiers à l'adresse suivante : dg@chu-poitiers.fr, mais aussi, auprès de Monsieur le Délégué à la Protection des Données du CHU de Poitiers à l'adresse suivante : dpd@chu-poitiers.fr.

Ces données recueillies pour l'étude seront conservées pendant 15 ans après la fin de l'étude conformément à la réglementation en vigueur.

Résultats Globaux de l'étude

A l'issue de la Recherche et après analyse de toutes les données recueillies pour tous les patients, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de l'étude par l'intermédiaire du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche conformément à l'article L.1122-1 et suivants du Code de la Santé Publique.
Une description de cette étude sera disponible dans le répertoire européen des essais cliniques sur le site https://www.clinicaltrialregister.eu/ et également sur le site http://www.ClinicalTrials.gov.
De plus, vous pourrez y trouver un résumé des résultats de l'étude.

Vous pourrez y accéder à tout moment. Les informations qui s'y trouvent ne comportent aucun élément permettant de vous identifier.

Cadre Réglementaire

Cette recherche est en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé), à la loi « informatique et libertés » du 06 janvier 1978 modifiée, à la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) n°2016-679 du 27 avril 2016 (textes disponibles sur le site http://www.legifrance.gouv.fr).

Vos données enregistrées à l'occasion de cette recherche entrent dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-003) homologué par délibération n°2018-154 du 3 mai 2018, entrée en vigueur le 13 juillet 2018. Le CHU de Poitiers a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Avis favorable CPP

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé), le Comité de Protection des Personnes Ouest VI (CPP Ouest VI) a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 09/01/2020.

Le promoteur transmettra l'avis favorable du CPP ainsi que le résumé du protocole à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM).

NON-OPPOSITION A L'ETUDE
DENUEE DE RISQUES
IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
NEOCURE

Patient :

Nom, Prénom en majuscules :.....

Né(e) le ____ /____ / _____

Je ne m'oppose pas à participer librement et volontairement à cette recherche.
Je conserverai un exemplaire de la lettre d'information et du formulaire de non-opposition de l'étude NEOCURE dument complétés et signés.
J'accepte que mes données soient utilisées pour des études rétrospectives pendant 15 ans.

Signature du patient: **Date : ____ /____ / 20_____**

Investigateur :

Nom, Prénom en majuscules :.....

Je confirme avoir expliqué la nature, le but et les effets prévisibles de l'étude NEOCURE au patient identifié ci-dessus.
Je déclare avoir personnellement recueilli la non-opposition de participation du patient à cette recherche.
Je remets au patient une copie de sa non-opposition datée et signée avec la notice d'information.

Signature de l'Investigateur : **Date : ____ /____ / 20_____**

Ecole d'Infirmier(e)s Anesthésistes Diplômé(e)s d'Etat

UE 7 - MEMOIRE PROFESSIONNEL

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat d'infirmier anesthésiste

2018-2020

Etude de l'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique.

Etude NEOCURE

L'obésité dans le monde représente une part de plus en plus croissante de la population générale. A l'hôpital, la prise en charge de ces patients peut être problématique notamment lors du calcul de la posologie médicamenteuse. Chez le patient obèse, il y a modification de la pharmacocinétique des médicaments, par l'augmentation du volume de distribution et par l'accélération de l'élimination. La NEOSTIGMINE est un parasympathomimétique indirect, inhibiteur des cholinestérases. Elle est principalement utilisée en anesthésie comme antagoniste des curares non dépolarisants. L'efficacité des curares est mesurée grâce à un moniteur dénommé stimulateur « du Train De Quatre « (TDQ). Celui-ci appliqué à l'adducteur du pouce pour la décurarisation, permet en fonction du nombre de réponses et de l'intensité de ces réponses (rapport entre la 4ème et la 1ère réponse ou rapport T4/T1) de déterminer si le patient est extubable ou non.

Conformément aux Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), si le patient présente une curarisation résiduelle (T4/T1 <0.9), une dose de NEOSTIGMINE doit être administrée. Cette dose est normalement calculée sur le poids idéal du patient. Mais compte tenu de la modification du rapport masse maigre/masse grasse chez le patient obèse, la posologie de NEOSTIGMINE décidée par le médecin anesthésiste réanimateur peut également se baser sur le poids réel ou un poids dit ajusté.

Il pourrait apparaitre dès lors, comme pertinent, d'observer le délai de décurarisation après l'administration de NEOSTIGMINE selon la posologie retenue chez le patient obèse. Cette étude mono-centrique, observationnelle et prospective a obtenu l'accord du Comité de Protection des personnes de Brest pour sa réalisation. Deux effets secondaires inhérents à l'administration de la NEOSTIGMINE seront observés lors de cette étude La survenue d'une bradycardie et l'apparition d'un bronchospasme seront donc relevés.

Mots clés : Obésité ; Réversion pharmacologique des curares ; Néostigmine ;

Rocuronium ; Recherche clinique ;

Auteur : Guillaume BEAUMATIN

Directeur de mémoire : Docteur BOISSON Matthieu et Mr CLERGEAU Matthieu

Ecole d'Infirmier(e)s Anesthésistes Diplômé(e)s d'Etat

PROFESSIONAL DISSERTATION

To obtain the National Diploma in Anaesthetic Nursing

2018-2020

Study of the antagonization of residual curarization in bariatric surgery.

NEOCURE study

Obesity around the world accounts for an increasing share of the general population. In hospitals, the management of these patients can be problematic, especially when calculating the drug dosage. In the obese patient, there is a change in the pharmacokinetics of the drugs, by increasing the volume of distribution and by accelerating elimination. NEOSTIGMINE is an indirect parasympathomimetic, cholinesterase inhibitor. It is mainly used in anesthesia as an antagonist of non-depolarizing curares. The effectiveness of the curares is measured using a monitor called a "Train Of Four" stimulator (TOF). This applied to the thumb adductor for decurarization, allows depending on the number of responses and the intensity of these responses (ratio between 4th and 1st response or T4 / T1 ratio) to determine if the patient can be extubated or not.

In accordance with the Formalized Expert Recommendations (RFE) of the French Society of Anesthesia Resuscitation (SFAR), if the patient has a residual curarization (T4 / T1 <0.9), a dose of NEOSTIGMINE must be administered. This dose is normally calculated on the ideal weight of the patient. However, given the change in the lean mass / fat mass ratio in the obese patient, the dosage of NEOSTIGMINE decided by the anesthetist can also be based on actual weight or a so-called adjusted weight.It could therefore appear, as relevant, to observe the delay in decurarization after administration of NEOSTIGMINE according to the dosage adopted in the obese patient.

This mono-centric, observational, and prospective study obtained the agreement of the Personal Protection Committee in Brest city for its realization. Two side effects inherent in the administration of Neostigmine will be observed during this study. The occurrence of bradycardia and the appearance of bronchospasm will therefore be noted.

Keywords : Obesity ; Pharmacological reversion of curares; Neostigmine; Rocuronium; Clinical research.

Author: Guillaume BEAUMATIN

Supervisor: Docteur BOISSON Matthieu and Mr CLERGEAU Matthieu