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

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

Étude NEOCURE

Par

DUCHER Pauline

Sous la direction de

Professeur Matthieu BOISSON

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Anesthésie-Réanimation –

CHU de Poitiers

Monsieur Guillaume BEAUMATIN

Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat - CHU de Poitiers

Septembre 2022

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 DUCHER Pauline 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 Poitiers, **Le** 30/06/2022 **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

Au Professeur Matthieu BOISSON, pour son investissement et son accompagnement dans ce travail de recherche.

A Guillaume BEAUMATIN, pour m'avoir accordé sa confiance dans la poursuite de son étude. Merci pour ta disponibilité, ton engagement et tes conseils tout au long de ce travail.

A l'ensemble de l'équipe de recherche qui a participé de manière directe et indirecte à l'élaboration de ce travail.

A Joey DE KEIZER, pour m'avoir donné de précieux conseils en statistique.

A l'ensemble de l'équipe pédagogique qui m'a accompagné et fourni les outils nécessaires à la réussite de ces deux années.

A mes collègues de promotion, merci pour ces bons moments passés ensemble.

A mon conjoint et ma famille pour leur soutien sans faille durant cette formation.

Abréviations utilisées

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form

Drees : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

ESV : Extra Systo le Ventriculaire

IQR : Ecart interquartile

Min : Minute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnelle

TDQ : Train de Quatre

TOF : Train Of Four

Sommaire

Introduction 1
I. Rappel 3
1. La pharmacocinétique de l'obèse 3
2. Le rocuronium 4
3. La néostigmine 5
II. Méthodologie 7
1. Cadre juridique 7
2. Objectifs et critères de jugement de l'étude 9
3. Méthode 10
4. Déroulé de l'étude 10
5. Outils de statistiques 11
III. Résultats 12
1. Les délais de décurarisation 13
1.1. En fonctions des groupes 13
1.2. Cas particuliers : Les demi-doses 15
2. L'apparition des effets secondaires 16
IV. Discussion 16
Conclusion 20
Bibliographie 21
Annexes 24

Introduction

Selon l'OMS *(1)*, l'obésité concerne 13 % des adultes dans le monde. L'obésité se définit comme un désordre métabolique chronique, conduisant à une accumulation anormale de graisse. Elle est caractérisée par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2. La prévalence de l'obésité ne cesse de progresser en France, passant de 15 % en 2012 à 17 % en 2020 *(2)*. L'obésité peut entrainer des complications telles que : l'hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, une hypercholestérolémie, un diabète de type 2, une stéatose hépatique ou un syndrome d'apnée du sommeil.

La chirurgie bariatrique constitue une solution pour ces patients. La réduction de l'estomac (sleeve) ou la création d'un court-circuit entre un estomac réduit et une partie de l'intestin (by-pass), sont les deux techniques les plus utilisées. La France est le troisième pays dans le monde pour ce type d'intervention derrière les Etats-Unis et le Brésil. En France, le nombre de chirurgie bariatrique a été multiplié par vingt entre 1997 et 2017 pour s'établir à 60 000 en 2018 *(3)*.

L'anesthésie du patient obèse est de plus en plus fréquente et les professionnels doivent prendre en compte les spécificités de cette population. En effet, les modifications physiopathologiques de l'obésité ont un impact direct sur la pharmacocinétique des thérapeutiques. La chirurgie bariatrique nécessite une curarisation profonde pendant l'acte chirurgical et conduit souvent à une antagonisation pharmacologique en fin de chirurgie. Celle-ci a pour objectif de supprimer le risque de curarisation résiduelle en post intervention responsable de dépression respiratoire.

Deux molécules sont utilisées. Le sugammadex, qui capture les curares stéroïdiens et la néostigmine, qui antagonise les effets des curares non dépolarisants. Tous deux sont hydrosolubles et se distribuent dans la masse maigre, qui est augmentée chez le sujet obèse *(4)*.

Les dernières recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) de 2018, préconisent d'utiliser le poids idéal pour le patient non obèse *(5)*. L'utilisation de néostigmine basée sur le poids réel entraînerait une décurarisation plus longue chez le patient obèse que chez le non-obèse. Les recommandations précisent que malgré l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du sugammadex dosé sur le poids réel, il faudrait l'utiliser sur le poids idéal pour le sujet avec un IMC supérieur à 40 kg/m².

Cette population questionne les professionnels au quotidien et peut conduire à un risque de sous ou sur dosage. Le protocole du CHU de Poitiers de 2014 (Annexe I) ne précise pas sur quel poids se référer et chaque professionnel se base soit sur le poids idéal théorique (PIT), soit le poids réel (PR), ou un poids ajusté (PAJ). Ainsi devons-nous nous baser sur le PIT ou le PR du patient pour doser ces médicaments ?

Ce travail avait pour but de faire un état des lieux de l'antagonisation par la néostigmine chez le sujet obèse au CHU de Poitiers.

L'objectif principal était de comparer le délai de décurarisation en fonction de la dose de néostigmine administrée au patient.

L'objectif secondaire était de comparer la survenue l'apparition d'effets indésirables selon le poids de référence utilisé par le professionnel.

I. Rappel

1. La pharmacocinétique de l'obèse

Les agents anesthésiques sont administrés sur la règle d'une dose par unité de poids. On considère le PR comme étant le poids actuel du patient. Le PIT est calculé selon la formule de Lorenz *(6)*, prenant en compte la taille et le sexe. La moyenne de ces deux poids étant le PAJ. La pharmacocinétique consiste en l'étude du devenir du médicament dans l'organisme depuis son entrée jusqu'à sa sortie *(7)*. Elle dépend du métabolisme du patient et des propriétés physico-chimiques du médicament. Elle se déroule en quatre temps.

- Absorption

Le surpoids ne modifie pas l'absorption digestive des agents pharmacologiques. Les données actuelles ne s'accordent pas sur la présence d'un retard de la vidange gastrique *(8,9)*.

- Distribution

La sécrétion de cellules inflammatoires au sein des tissus adipeux est responsable d'une augmentation de certaines protéines. En effet, la protéine alpha-1-glycoprotéine acide peut doubler chez l'obèse diminuant ainsi la fraction libre des traitements basiques (anesthésiques locaux) et retarder la diffusion au site d'action *(10)*.

L'augmentation de la masse grasse et musculaire va entraîner une augmentation de la volémie et du débit cardiaque (*11)*. L'élévation de la masse grasse étant supérieure à celle de la masse maigre, cela conduit à une accumulation des médicaments lipophiles.

La majoration du volume sanguin s'accompagne d'une augmentation du volume de distribution des médicaments hydrosolubles (rocuronium) *(12)*. Les curares non dépolarisants se distribuent principalement dans la masse maigre et l'utilisation du PIT est la référence.

- Métabolisme

La présence de graisse intra hépatique associée à une dyslipidémie augmente le risque de la stéatose hépatique. Ces modifications peuvent induire une altération du métabolisme hépatique. Le débit sanguin splanchnique est majoré par l'augmentation anatomique du foie *(13)*. La clairance hépatique est donc majorée par la prise de poids.

- Elimination

La filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire vont s'accroître par augmentation du débit sanguin rénal, ayant pour conséquence une majoration de l'élimination rénale des agents hydrosolubles *(14)*.

L'étude de la physiopathologie de l'obésité sur la pharmacocinétique des agents anesthésiques montre qu'il est impossible d'avoir une attitude standardisée. La stratégie thérapeutique doit tenir compte des caractéristiques de chaque médicament et non de la classe pharmacologique de celui-ci.

2. Le rocuronium

Lors de l'anesthésie générale, l'utilisation de médicaments d'action rapide, de courte durée et facilement réversibles sont des agents de choix pour les patients obèses *(15)*. Le risque de ventilation difficile associé à une intolérance à l'apnée conduit les professionnels à utiliser le rocuronium pour curariser le patient. Ce curare non dépolarisant stéroïdien est le seul qui possède un antidote, le sugammadex, permettant la réversibilité du bloc neuromusculaire profond. La réversion du bloc résiduel quant à lui, peut être réalisée par l'administration de néostigmine que nous développerons dans ce travail. Le sugammadex agit par capture des molécules de rocuronium et possède un délai d'action plus rapide de l'ordre de moins de trois minutes. Certains médicaments peuvent interagir avec les curares et potentialiser leurs effets. C'est le cas des agents anesthésiques halogénés qui allongent le temps d'action des curares et retardent la décurarisation permettant l'extubation *(16)*.

3. La néostigmine

La néostigmine est un agent anticholinestérasique *(17)*. Cette enzyme hydrolyse l'acétylcholinestérase lorsqu'elle est présente dans la fente synaptique. Ainsi, son inhibition permet de ralentir le métabolisme de l'acétylcholine et d'augmenter sa concentration dans la fente synaptique. Par la loi d'action de masse, la concentration d'acétylcholine étant supérieure à celle du myorelaxant, cela entraîne la libération des récepteurs occupés par les curares non dépolarisants et entraîne la levée du bloc neuromusculaire.

Les conséquences cliniques de ce mécanisme d'action sont doubles : d'une part, le délai d'action de la néostigmine est d'autant plus long (de 10 à plus de 30 minutes) que le bloc neuromusculaire est important *(18)*, et d'autre part, le risque d'une concentration de curare trop élevée par rapport à celle de l'acétylcholine est qu'il rend inefficace la néostigmine pour antagoniser un bloc profond. En pratique, l'antagonisation par la néostigmine est réalisée lorsque la décurarisation a atteint un stade avancé (4 réponses au TOF) et par l'action de la néostigmine. Une recurarisation ne peut être possible si l'effet de l'antagoniste des anticholinestérasiques est supérieur à la durée d'action du curare.

La néostigmine possède une action parasympathomimétique et induit plusieurs effets indésirables *(19)*. Des bradycardies et des ESV peuvent se produire par une stimulation vagale. Au niveau respiratoire, l'augmentation de la concentration d'acétylcholine au niveau de l'arbre trachéo-bronchique peut entraîner des bronchospasmes. Ces deux effets indésirables sont prévenus par l'administration d'un anticholinergique, l'atropine, qui permet une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution des résistances bronchiques. Il est recommandé d'administrer une dose de 15 à 20 µg/kg d'atropine après l'injection de la néostigmine.

De plus, la demi-vie de la néostigmine étant d'une heure *(20)*, la surveillance des effets indésirables est maintenue tout au long de la prise en soin en Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI).

En 2018, la SFAR a émis plusieurs recommandations sur l'antagonisation *(21)* : L'administration de la néostigmine doit être réalisée sous couvert d'un monitorage de la curarisation à l'adducteur du pouce, à une dose comprise en 40 et 50 µg/kg adaptée à la

masse idéale. Elle précise également qu'une dose de 40 µg/kg est administrée pour un rapport T4/T1 inférieur à 40 % et qu'elle peut être diminuée de moitié lorsque le rapport T4/T1 est supérieur à 40 %.

L'OMS indique que la dose maximale à respecter est de 5 mg de néostigmine *(22)*. Si on applique la dose de 40 µg/kg on obtient un poids de 125 kg régulièrement dépassé chez les patients avec un IMC supérieur à 30 kg/m². La quantité de néostigmine à administrer questionne les professionnels prenant en soin les patients ayant un poids au-delà de 125 kg.

Il est alors intéressant de se demander sur quel poids devons-nous nous référer pour administrer la dose la plus adaptée aux patients obèses. Devons-nous utiliser le PIT, le PAJ, ou le PR ? A ce jour, il n'existe pas de littérature répondant à cette question. Cependant deux études ont abordé des sujets similaires.

Un essai randomisé en double aveugle en 2021 *(23)* a évalué le temps de récupération d'un rapport T4/T1 supérieur à 90 % par l'utilisation du sugammadex à partir de bloc neuromusculaire modéré ou profond induit par le rocuronium ou le vécuronium chez les adultes en obésité morbide dosés selon de PIT ou le PR. Les résultats n'ont pas démontré la survenue d'effets indésirables plus fréquents selon la posologie qui a été administrée. En revanche, l'utilisation du PIT a conduit à une récupération retardée par rapport au dosage par PR. Au regard du mode d'action dose dépendant du sugammadex, il semblerait logique que l'administration d'une dose plus importante permette une antagonisation plus rapide. Cette étude bien qu'orientée sur le sugammadex, nous montre bien que la dose à administrer chez le patient obèse questionne.

Une seconde étude réalisée en 2006 *(24)*, comparait le délai d'inversion du vécuronium induit par la néostigmine chez les patients de poids normal, en surpoids et obèses. La néostigmine a été dosée uniquement sur le PR et l'étude ne fait pas de comparatif avec les autres poids qui peuvent être utilisés. Cependant, ce travail démontre que le délai de récupération d'un rapport T4/T1 supérieur à 90 % est significativement plus long dans les groupes des personnes obèses et en surpoids que dans le groupe de poids normal.

En 2018, la SFAR précise que la néostigmine doit être administrée sur la base du PIT. Cependant, dans le cadre du sujet obèse, nous avons vu que les modifications physiopathologiques modifiaient la pharmacocinétique. Dans ce cas précis, il semble intéressant d'évaluer l'administration de la néostigmine selon la posologie utilisée (PIT, PAJ, PR).

Cette étude fait suite au travail de recherche initié par Guillaume BEAUMATIN, dans le cadre de son mémoire professionnel *(25)* pour l'obtention du diplôme d'IADE en 2020. Ce travail avait dû être interrompu suite à la pandémie de la Covid-19, différant la chirurgie bariatrique. La poursuite des inclusions a repris par la suite jusqu'à atteindre 54 patients le 4 août 2021, date de mon arrivée dans l'équipe de recherche.

II. Méthodologie

1. Cadre juridique

La recherche biomédicale est un champ d'étude qui vise à améliorer les connaissances en matière de santé. Elle est fondée sur le recueil, chez des personnes volontaires, de données à caractère biologique et/ou médical. La loi Jardé n° 2012-300 du 5 mars 2012 concernant les recherches impliquant la personne humaine organise cette recherche. Les recherches interventionnelles et non interventionnelles sont classées en trois catégories selon leurs niveaux de risque et du degré d'intervention pour les participants :

« Catégorie 1 : Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.

Catégorie 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,

Catégorie 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 » *(26)*.

Chaque catégorie impose un certain nombre de démarches réglementaires. L'objectif est de garantir la sécurité et le respect des droits du participant mais aussi, de protéger les chercheurs et leurs études. Selon la loi Jardé et au vu du caractère prospectif de cette étude, une demande d'autorisation de Recherches Incluant la Personne Humaine (RIPH) a été effectuée.

Cette étude prospective et observationnelle se déroule uniquement au CHU de Poitiers. Elle concerne l'antagonisation du rocuronium chez le patient obèse. Le début de l'inclusion a commencé le 29 janvier 2020 et prendra fin dès l'obtention d'une cohorte de 140 patients.

Cette étude n'a pas modifié les pratiques habituelles au sein des blocs opératoires. Une demande d'aide méthodologique (Annexe II) auprès de la plateforme méthodologie/biostatistique du CHU de Poitiers a permis de faciliter les démarches administratives nécessaires à la mise en place de ce travail. Cette demande formalise les besoins humains et matériels de l'étude.

Par la suite, elle a conduit au passage en commission devant la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHU de Poitiers. La DRCI est représentée par des professionnels médicaux et paramédicaux qualifiés en recherche clinique. Elle veille au respect des droits et de la sécurité du patient et s'assure que l'étude est réalisée selon les réglementations et procédures internes en application. Pendant cette commission, l'étude a été présentée au jury avec les objectifs, les moyens de mise en œuvre ainsi que la composition de l'équipe de recherche. L'accord de la DRCI (Annexe III) était obligatoire pour catégoriser la recherche de niveau 3 et obtenir l'adhésion du CHU de Poitiers, promoteur de la recherche clinique. Le rôle du promoteur étant d'assurer la supervision, le contrôle qualité et la sécurité de l'étude.

Ensuite, le projet « NEOCURE » a pu être rédigé et présenté devant le Comité de Protection des Personnes (Annexe IV). Le CPP est chargé de prononcer un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine, en fonction des éléments définis par l'article L 1123-7 du Code de la Santé Publique. Le projet NEOCURE a donc été examiné dans l'un des trente-neuf centres agréés pour la validation d'un protocole de CPP. La "loi Jardé" a instauré pour chaque projet de recherche, la

désignation de manière aléatoire des comités de protection des personnes chargés d'évaluer ces projets sachant qu'un protocole ne peut être validé par le comité sa ville de référence. L'étude NEOCURE a été validée par le Centre Ouest VI situé à Brest, l'accord officiel étant émis le 16 janvier 2020 (Annexe V).

Toujours dans le cadre de la Loi Jardé, l'ANSM a été informée de la réalisation de l'étude. Cette information était composée d'une copie de l'avis du CPP ainsi qu'un résumé de la recherche. Ces formalités administratives ont amené à la création d'un cahier d'observation ou Case Report Form (Annexe VI). Ce CRF est un outil de traçabilité des données recueillies pour chaque patient recruté par l'investigateur. Les données sont anonymisées et complétées sous forme papier puis sont retranscrites sur la plateforme de recherche en ligne sous le nom d'Ennovclinical.

2. Objectifs et critères de jugement de l'étude

L'objectif principal a été de recueillir le délai de décurarisation en fonction de la dose de néostigmine administrée au patient. Ce temps a été mesuré en seconde, à partir de la fin de l'injection de la néostigmine jusqu'à l'obtention d'un rapport T4/T1 supérieur ou égal à 90 %. Chaque patient a été classé dans un groupe selon la posologie de néostigmine administrée : Poids Idéal Théorique (PIT), Poids Ajusté (PAJ) ou Poids Réel (PR). Les temps de récupérations ont été comparés à l'intérieur de chaque groupe. Pour davantage de clarté, ces délais ont été exprimés en minute dans l'annonce des résultats.

L'objectif secondaire a été de déceler l'apparition d'effets indésirables selon le poids de référence utilisé par le professionnel. Pour cela, deux principaux effets secondaires de la néostigmine ont été recherchés : la bradycardie inférieure 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 relevés ont été réalisés lors de la première heure de surveillance post interventionnelle par l'investigateur.

3. Méthode

- Les critères d'inclusion :

-Chirurgie bariatrique robotisée ou non avec un IMC du patient supérieur à 35 kg/m²,

-Curarisation par rocuronium,

-TOF avec quatre réponses visuelles 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 et sous protection légale.

- Les critères d'exclusion

-Administration de sugammadex,

-Modification du vecteur utilisé pour la narcose per-opératoire,

-Absence d'administration d'atropine.

4. Déroulé de l'étude

Chaque patient éligible au protocole de recherche a été vu le jour de son intervention. Pendant cet entretien, une explication claire a été donnée sur le principe de l'étude, son déroulement et ses objectifs. Le consentement du patient a été retranscrit à la fin de la Notice d'information du patient (Annexe VII). Un exemplaire a été gardé par l'investigateur et un autre donné au patient. L'intervention se déroule selon les pratiques usuelles et en fin de procédure, l'antagonisation du bloc neuromusculaire est réalisé si besoin. Le Médecin Anesthésiste-Réanimateur (MAR) ou l'Infirmier Anesthésiste Diplômé

d'Etat (IADE) présent en salle injecte l'antagoniste qu'il souhaite et choisit la dose à administrer. L'investigateur présent en salle déclenche alors le chronomètre. La surveillance de la décurarisation a été mesurée à l'aide du TOFscan automatisé toutes les quinze secondes au niveau du nerf ulnaire à une intensité de cinquante milliampères. Dès l'obtention d'un rapport T4/T1 supérieur ou égale 90 %, le chronomètre était arrêté et les données ont été recueillies sur le CRF papier. La surveillance de l'apparition des effets secondaires était réalisée jusqu'à une heure après l'arrivée en SSPI.

5. Outils de statistiques

Les variables quantitatives qui suivaient une loi normale sont présentées en moyenne et écart-type (moyenne ± x) et ont été comparées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Les autres variables quantitatives se suivant pas une loi normale sont décrites en médiane avec les 1^{er} et $3^{ème}$ interquartiles (médiane [1^{er} IQR – $3^{ème}$ IQR]).

Les variables qualitatives sont présentées en nombre et pourcentage et ont été comparées à l'aide d'un test du Chi2.

Les patients ont été 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 supérieur à 90 % a été comparée dans les trois groupes par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis.

Le critère de jugement secondaire a été comparé par le test du Chi2 (ou le test de Fisher exact). Le seuil de significativité était de 5 % pour l'ensemble des analyses et les données manquantes sont décrites mais aucune imputation n'a été réalisée.

III. Résultats

Il est important de préciser que l'étude n'a pas pu atteindre la cohorte de 140 patients antagonisés à la néostigmine. Nous avons à ce jour 47 patients qui ont suivi l'étude dans sa totalité. Les résultats qui vont suivre sont donc insuffisants pour être représentatifs de la décurarisation résiduelle en chirurgie bariatrique.

Sur la période du 29 janvier 2020 au 8 juin 2022, 102 patients ont été recrutés pour cette étude. Cinquante-cinq patients soit 54 % ont été exclus, principalement après une antagonisation au sugammadex (n=49) (Figure 1). Le sugammadex a été administré dans 6 % des cas pour un PTC < 2 et 84 % lors d'un TOF < 4 réponses. Six pourcents des patients qui possédaient 4 réponses visuelles au TOF en fin d'intervention ont été antagonisés au sugammadex.

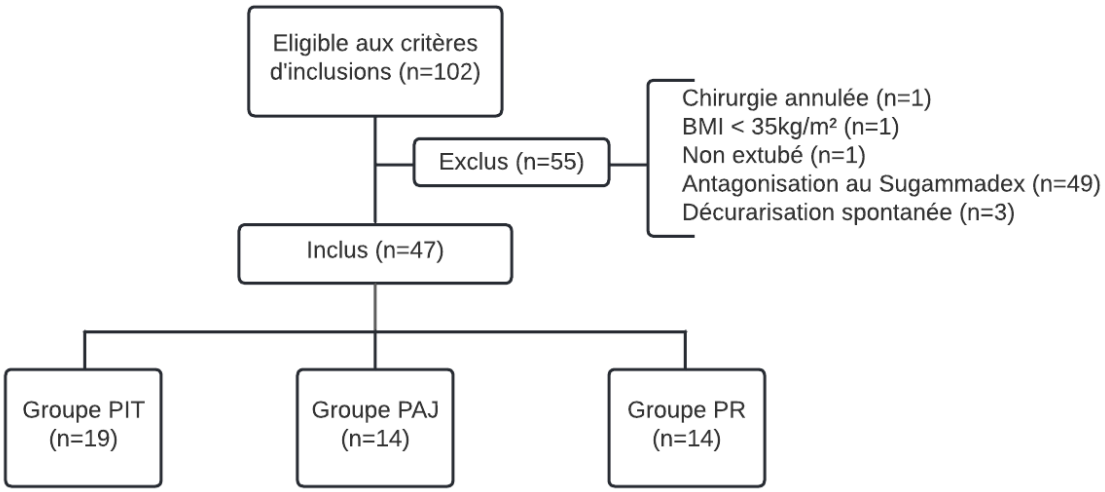


Figure 1 : Diagramme des flux

Parmi les décurarisations spontanées, 1 patient avait été opéré durant 3 heures sans avoir nécessité de réinjection de curare. Deux autres patients avaient reçu des doses faibles de curare à l'induction (0,7 mg/kg) pour des interventions d'1 heure 40 minutes sans réinjection. Le by-pass est représenté à 84 % dans cette étude. La durée moyenne de chirurgie pour le by-pass était de 2 heures et 4 minutes contre 56 minutes pour la sleeve.

Concernant les caractéristiques des patients, 19 patients ont été inclus dans le groupe PIT, 14 dans le groupe PAJ et 14 dans le groupe PR. Les femmes sont représentées à 81 %, avec un âge moyen à 44 ± 9 ans.

Le poids réel moyen des patients inclus était de 120 ± 19 kg (Tableau 1). À l'aide du test de Kruskal-Wallis, on constate une différence significative (p 0,015) entre le poids réel moyen du groupe PAJ 126 ± 19 kg et le celui du PR 107 (± 13). Cet écart se retrouve sur l'IMC, avec un indice moyen à 45 ± 6 kg/m² dans le groupe PAJ et à 40 ± 4 kg/m² dans le groupe PR (p 0,001). La taille moyenne étant de 166 ± 8 cm, le poids idéal théorique des patients reste quant à lui similaire dans les trois groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des inclusions

	Total (n=47)	**Groupe PIT (n=19)**	**Groupe PAJ (n=14)**	**Groupe PR (n=14)**	**p**
Interventions					0,227
By-pass	40 (85)	18 (95)	12 (86)	10 (71)	
Sleeve	7 (15)	1 (5)	2 (14)	4 (29)	
Sexe, Femme	38 (81)	14 (74)	12 (86)	12 (86)	0,717
Age (année)	44 ± 9	42 ± 7	42 ± 7	46 ± 12	0,358
Poids (kg)					
PIT	59 ± 9	60 ± 10	59 ± 9	57 ± 8	0,460
PR	120 ± 19	124 ± 20	126 ± 19	107 ± 13	**0,015**
IMC (kg/m²)	43 ± 6	45 ± 6	45 ± 6	40 ± 4	**0,001**
Taille (cm)	166 ± 8	167 ± 9	167 ± 9	164 ± 7	0,555

L'intervention et le sexe sont présentés en nombre (%). L'âge, le poids, l'IMC, la taille sont exprimés en moyenne et écart-type.

1. Les délais de décurarisation

1.1. En fonctions des groupes

Les doses de rocuronium reçues sont similaires dans les trois groupes. Aucune réinjection n'a été constatée durant les sleeves. Pour le by-pass, le nombre maximal de réinjection pouvait aller jusqu'à cinq. Le délai moyen entre la dernière injection de curare et l'administration de la néostigmine était d'1 heure et 45 minutes. Il passait à 1 heure 22 minutes lors de l'utilisation du sugammadex.

Les doses administrées de néostigmine sont significativement différentes selon les groupes (p 0,009). Le temps de récupération neuromusculaire avec un rapport T4/T1

supérieur ou égale à 90 %, était de 8,0 [4,8 ; 11,5] min dans le groupe PIT, de 7,0 [5,3 ; 9,1] dans le groupe PAJ et de 6,4 [3,4 ; 9,5] dans le groupe PR (Figure 2). Ces différences n'ont pas atteint le niveau de signification statistique (p 0,809) (Tableau 2).

Tableau 2 : Délais de décurarisation

	Groupe PIT (n=19)	Groupe PAJ (n=14)	Groupe PR (n=14)	p
Dose d'induction de rocuronium (mg/kg)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,500
Dose totale de rocuronium (mg)	65 ± 16	66 ± 13	68 ± 17	0,084
Dose de néostigmine (mg)	2,4 ± 0,6	3,3 ± 1,4	3,8 ± 1,0	**0,009**
Dose d'atropine (mg)	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,242
Rapport T4/T1 avant injection (%)	38 ± 15	32 ± 16	26 ± 17	**0,043**
Délais de décurarisation (min)	8,0 [4,8 ; 11,5]	7,0 [5,3 ; 9,1]	6,4 [3,4 ; 9,5]	0,809

Les doses de rocuronium, de néostigmine, d'atropine et le rapport T4/T1 avant injection sont exprimés en moyenne et écart-type. Les délais de décurarisation sont présentés sous forme de médiane [Q1 ; Q3].

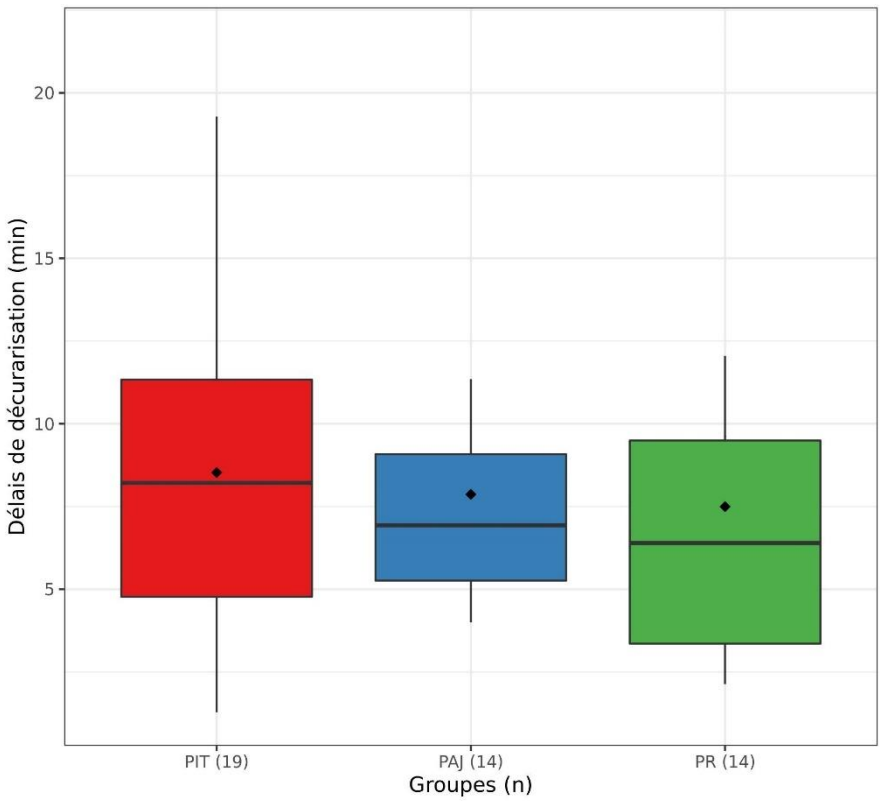


Figure 2 : Délais de décurarisation en fonction des différents groupes

1.2. Cas particuliers : Les demi-doses

Dix patients possédaient un rapport T4/T1 > 40 % avant antagonisation. Six d'entre eux ont bénéficié d'une demi-dose de néostigmine. Trois patients faisaient partie du groupe PIT et 3 patients étaient dans le groupe PR.

En dichotomisant les patients ayant reçu une pleine dose et ceux ayant reçu une demi-dose de néostigmine, nous observons que le délai de décurarisation est en moyenne deux fois plus rapide chez les patients ayant reçu une demi-dose du PIT avec 3,3 min contre 8,0 min pour les patients ayant reçu une pleine dose du PIT (Tableau 3).

Le délai de récupération neuromusculaire est significativement différent (p 0,042) pour les patients qui ont reçu une demie-dose sur le PR. Ceux-ci se sont décurarisés 4 fois plus vite que ceux ayant reçu une pleine dose de néostigmine (2,3 min contre 7,2 min).

Tableau 3 : Délais de décurarisation entre les cinq groupes

	Groupe PIT (n=16)	**Groupe PAJ (n=14)**	**Groupe PR (n=11)**	**Groupe ½ dose PIT (n=3)**	**Groupe ½ dose PR (n=3)**	**p**
Dose rocuronium à l'induction (mg/kg)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,753
Dose totale de rocuronium (mg)	65 ± 16	66 ± 13	69 ± 19	67 ± 15	63 ± 12	0,985
Dose de néostigmine (mg)	2,6 ± 0,5	3,3 ± 1,4	4,2 ± 0,5	1,3 ± 0,3	2,2 ± 0,3	**0,001**
Dose d'atropine (mg)	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,079
T4/T1 avant injection (%)	34 ± 13	32 ± 16	18 ± 7	56 ± 19	55 ± 9	**0,043**
Délais de décurarisation (min)	8,0 [6,1 ; 14,0]	7,0 [5,3 ; 9,1]	7,2 [6,0 ; 11,2]	3,3 [2,3 ; 6,2]	2,3 [2,3 ; 3,2]	**0,042**

Les doses de rocuronium, de néostigmine, d'atropine et le T4/T1 avant injection sont exprimés en moyenne et écart-type. Les délais de décurarisation sont présentés sous forme de médiane [Q1 ; Q3].

Les patients ayant reçu une demie-dose de néostigmine ont donc récupéré un rapport T4/T1 plus rapidement que les patients qui ont reçu une pleine dose d'anticholinesthérasique. Un niveau de décurarisation spontanée avancé serait à l'origine

d'un raccourcissement du délai de décurarisation. Pour autant, seulement 6 patients ont bénéficié d'une demi-dose et ces données ne peuvent être représentatives de la réalité.

2. L'apparition des effets secondaires

Sur les 47 patients inclus, aucun n'a présenté de bronchospasme ni de désaturation dans l'heure suivant l'injection de néostigmine. L'apparition d'une fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm était apparue à deux reprises dans le groupe PIT (48 et 46 bpm) et le groupe PR (41 et 47 bpm) et une fois dans le groupe PAJ (45 bpm). Dans nos inclusions, les doses d'atropine ont été sous-dosées à plus de 0,25 mg, soit à plus d'une ampoule dans 38 % des cas.

IV. Discussion

Cette étude monocentrique, observationnelle et prospective avait pour objectif principal de recueillir le délai de décurarisation en fonction de la dose de néostigmine administrée.

Le délai de récupération neuromusculaire après antagonisation ne montre pas de différence significative entre les trois groupes. Ainsi, nous ne pouvons pas établir de lien entre le délai de décurarisation et les trois groupes. Les doses administrées à partir du poids idéal théorique (*27*) étant plus faibles, celles-ci ont entrainé une récupération plus lente (8,0 min contre 6,4 min pour le groupe PR). De plus, l'antagonisation a eu lieu à des niveaux de récupération significativement différents selon les groupes. Dans le groupe PIT, le rapport T4/T1 était en moyenne à 38 % avant injection de néostigmine, alors que dans le groupe PR, il était de 26 %. Nous avons vu que l'antagonisation nécessitait d'avoir d'une part, une diminution spontanée de l'effet du myorelaxant et d'autre part, l'effet antagoniste de la néostigmine. On aurait pu supposer que le délai de récupération du groupe PR soit plus lent dès lors qu'il ait débuté à un stade précoce de la décurarisation spontanée. En réalité, l'augmentation de la dose de néostigmine a permis de compenser ce retard et d'accélérer la décurarisation.

En ce qui concerne les demi-doses administrées, le niveau avancé de décurarisation spontanée avant antagonisation a permis d'établir des différences significatives sur le délai de récupération. Nous pouvons émettre l'hypothèse que le niveau de décurarisation avant

administration de néostigmine contribue davantage à réduire ce délai, que la dose d'anticholinesthérasique. L'effectif manque de puissance pour répondre à cette hypothèse.

Dans ce travail, nous nous sommes attachées à observer le délai de décurarisation en fonction de la dose administrée de néostigmine. Nous avons vu que la quantité de néostigmine n'était pas le seul déterminant du délai de décurarisation. Le niveau de récupération neuromusculaire avant antagonisation avait sa place dans le temps de récupération d'un rapport T4/T1 > 90 %. Une étude prospective et observationnelle serait nécessaire avec 9 groupes de patients. Chaque groupe aurait un dosage de néostigmine (PIT, PAJ, PR) et un rapport T4/T1 (< 20 %, entre 20-40 %, > 40 %). Ainsi, les deux variables de l'antagonisation seraient analysées et apporteraient de la précision dans l'analyse du délai de décurarisation en chirurgie bariatrique.

L'objectif secondaire était de déceler l'apparition d'effets secondaires selon le poids de référence utilisé par le professionnel.

On constate que la survenue des effets secondaires semble limitée. Le bronchospasme redouté par les soignants, n'a jamais été observé. L'apparition de bradycardie est apparue à 5 reprises sur les 47 patients inclus. Ces patients font partie des 38 % à avoir été sous-dosés en atropine. C'est le cas des 4 patients ayant présentés une bradycardie. Le patient qui a eu la fréquence cardiaque la plus basse (41 bpm), était sous-dosé de plus de deux ampoules d'atropine. L'effet cholinergique de la néostigmine est connu de tous et l'utilisation de l'atropine dosée entre 15 et 20 µg/kg du poids idéal théorique permet de limiter cet effet. L'atropine est présentée sous forme d'ampoule dosée à 0,25 mg/ml. La quantité d'atropine à administrer est calculée à partir des recommandations de la SFAR et par le nombre d'ampoules administrées dans leur totalité. On peut supposer que le sous-dosage en atropine est la cause de ces bradycardies. Cependant, les données sont actuellement insuffisantes pour établir un lien potentiel entre le sous dosage en atropine et la survenue de bradycardie.

Concernant les données démographiques, la population incluse est représentée à 81 % par des femmes. Cette proportion est similaire à une étude de la Drees portée sur 58 283 patients qui estimait à 80 % la part des femmes ayant reçu une chirurgie bariatrique en 2016 *(28)*. D'après cette même étude, l'âge moyen de cette population était estimé à 42 ans en 2016, soit légèrement inférieur à la population de l'étude NEOCURE qui est de 44 ans.

La répartition des patients dans les groupes a été réalisée à partir du poids utilisé pour doser la néostigmine. Nous avons constaté une différence significative des poids réels des patients en fonction des groupes dans lesquels ils ont été répartis (PIT, PAJ, PR). Les patients du groupe PR possédaient en moyenne, un poids réel à 107 kg contre 124 kg dans le groupe PIT et 126 kg dans le groupe PAJ. On peut expliquer cette différence par la dose maximale de 5 mg de néostigmine à ne pas dépasser. Si on applique la dose de 40 µg/kg on obtient un poids maximum de 125 kg. Dans le groupe PR, le poids réel maximal des patients était de 128 kg, contre 171 kg pour le groupe PAJ et 162 kg pour le groupe PIT. On peut donc supposer que la plupart des patients rentrant dans l'étude avec un poids supérieur à 125 kg étaient voués à intégrer le groupe PIT ou PAJ. Le professionnel respecterait ainsi la dose maximale de néostigmine.

La durée moyenne entre la dernière injection de curare et l'administration de la néostigmine était d'1 heure et 45 minutes. Lors d'une induction en séquence rapide, le rocuronium est administré sur une dose de 1,2 mg/kg du poids idéal théorique. Cela permet d'obtenir une curarisation rapide et d'avoir des conditions d'intubation favorables en une minute. Selon l'ANSM (*29*), l'augmentation de la dose du curare va allonger la durée clinique à 1 heure, contre 30-40 min lorsqu'il est dosé à 0,6 mg/kg. Enfin, deux études ont pu constater une augmentation de la durée d'action du rocuronium chez l'obèse vis-à-vis du sujet non obèse (*30, 31*). Les modifications physiopathologiques pourraient expliquer l'allongement de la durée d'action du curare.

Après plus de deux années de recrutements, nous ne pouvons toujours pas proposer de résultats définitifs. Nous avons à ce jour, 47 patients qui ont suivi l'étude dans son intégralité sur la cohorte des 140. Bien que la Covid-19 ait entaché le début des

inclusions, le travail en collaboration avec Monsieur Guillaume BEAUMATIN a permis un recrutement important de nouveaux patients. En salle d'intervention, la présence d'un observateur a pu influencer la pratique du professionnel. Le sujet de ce travail et les difficultés de recrutement étaient connus par l'ensemble de l'équipe IADEs, ce qui a pu les inciter à utiliser la néostigmine.

Cependant, l'utilisation du sugammadex est plus importante que la néostigmine. La nécessité de maintenir un bloc profond peropératoire induit des réinjections de curare qui ne permettent pas d'amorcer une décurarisation spontanée suffisante. L'utilisation du sugammadex pouvait être privilégié à la néostigmine parce qu'il ne présente aucun effet secondaire. La crainte d'une recurarisation résiduelle lors de l'utilisation de la néostigmine chez le sujet obèse, était régulièrement évoquée par les professionnels. Les effets secondaires liés à la néostigmine était redouté par certains, notamment le bronchospasme. L'antagonisation au sugammadex a considérablement retardé l'avancée de ce travail.

Le recrutement des patients venant se faire opérer d'une sleeve et d'un by-pass permettait d'inclure près de 10 patients à la semaine. Pour autant, la sleeve est présente dans seulement 16 % des cas. Le recrutement des patients recevant une sleeve a rapidement été interrompu. La durée de la chirurgie étant courte, la majorité des patients possédaient un bloc profond en fin d'intervention. La durée de chirurgie du by-pass étant supérieure à 2 heures, le recrutement de ces patients a été privilégié.

Avec plus de la moitié des patients exclus et un recrutement moyen de trois patients recevant un by-pass par semaine, le temps nécessaire pour atteindre la cohorte se compte en années. Un recrutement multicentrique permettrait de réduire ce délai en augmentant le nombre d'inclusion.

Conclusion

Ce travail avait pour but de faire un état des lieux de l'antagonisation par la néostigmine chez le sujet obèse au CHU de Poitiers. À ce jour, nous pouvons dire que l'utilisation de la néostigmine en chirurgie bariatrique au sein du CHU de Poitiers semble occasionnelle et liée à ce travail de recherche. En dehors de cette étude, le sugammadex apparaît pour le professionnel, être la molécule de choix pour le sujet obèse.

Les résultats ne montrent pas de lien entre la dose de néostigmine administrée et le délai de décurarisation. L'observation de la récupération neuromusculaire avant antagonisation pourrait être un facteur déterminant du délai de récupération des patients. L'apparition des effets secondaires semble occasionnelle. Aucun bronchospasme n'a été observé et l'échantillon est trop faible pour convenir que le sous dosage en atropine entraine une bradycardie après antagonisation.

A ce stade de l'étude, nous ne pouvons pas apporter de réponses définitives mais observer des tendances. Le recrutement de nouveaux patients est nécessaire pour permettre une connaissance précise de l'antagonisation à la néostigmine de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique.

Bibliographie

1. OMS. Obésité et surpoids : Principaux faits [Internet]. WHO. 2020 [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

2. Structure régionale d'appui et d'expertise. Résultats de l'enquête Obepi-Roche sur le surpoids et l'obésité [Internet]. SRAE. 2021 [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: https://www.sraenutrition.fr/blog/resultats-de-lenquete-obepi-roche-sur-le-surpoids-et-lobesite/

3. Halimi S. Chirurgie bariatrique : état des lieux en France en 2019. Médecine des Maladies Métaboliques. déc 2019;13(8):677-86.

4. Billard V. Pharmacologie des agents anesthésiques chez l'obèse [Internet]. Médecins. Les Essentiels; 2010 [cité 4 oct 2021]; 52ème congrès national d'anesthésie et de réanimation. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/pharmacologie_des_agents_anesthesiques_chez_l_obese.pdf

5. Baillard C, Bourgain J-L, Bouroche G, Debaene B, Desplanque L, Devys J-M, et al. RFE SFAR-Curarisation et décurarisation en anesthésie [Internet]. 2018 [cité 6 oct 2021] p. 49. Disponible sur: https://sfar.org/curarisation-et-decurarisation-en-anesthesie/

6. Les formules de calcul de surface corporelle poids idéal masse maigre eau totale dépense énergétique 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

7. Jennifer Le. Revue générale de la pharmacocinétique - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique

8. Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. Scand J Gastroenterol. juin 1989;24(5):593-8.

9. D Val-Laillet [1], S Guérin [1], A Chauvin [1], B Janson [1], C H Malbert, Masson E. Obésité, insulinorésistance et vidange gastrique chez le miniporc Göttingen [Internet]. EM-Consulte. 2008 [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/194430/p099-obesitec-insulinoresistance-et-vidange-gastri

10. Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. Clin Pharm. sept 1987; 6(9):706-14.

11. Domi R, Laho H. Anesthetic challenges in the obese patient. J Anesth. oct 2012;26(5):758-65.

12. Cheymol G. Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Obesity. Clin-Pharmacokinet. 1 août 1993;25(2):103-14.

13. Servin F. Particularités pharmacologiques liées à l'obésité [Internet]. 2009 juin [cité 7 nov 2021]; 55ème congrès national d'anesthésie et de réanimation. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/particularites_pharmacologiques_liees_a_l_obesite.pdf

14. Servin F. MAPAR [Internet]. Vol. 30. 2009 [cité 7 nov 2021]. 383-390 p. Disponible sur: https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/h1lhsmss/Particularit%C3%A9s%20pharmacologiques%20li%C3%A9es%20%C3%A0%20l%E2%80%99ob%C3%A9sit%C3%A9.pdf

15. De Jong A, Verzilli D, Geniez M, Chanques G, Nocca D, Jaber S. Pourquoi le patient obèse morbide est-il un patient à risque anesthésique élevé ? La Presse Médicale. 1 mai 2018;47(5):453-63. 1.

16. Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. Can J Anaesth. avr 2001;48(4):351-5.

17. Neely GA, Sabir S, Kohli A. Neostigmine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470596/

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

19. Debaene B, Plaud B. Antagonisaiton de la curarisation ou décurarisation pharmacologique [Internet]. Conférencecs d'actualisation ; 2008 [cité 10 nov 2021] ; 50 ème Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Disponible sur : http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca08/html/ca08_03/ca08_03.htm#51160

20. Résumé des caractéristiques du produit - PROSTIGMINE 0,5 mg/1 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61601542&typedoc=R

21. Baillard C, Bourgain J-L, Bouroche G, Debaene B, Desplanque L, Devys J-M, et al. RFE SFAR-Curarisation et décurarisation en anesthésie [Internet]. 2018 [cité 6 oct 2021] p. 49. Disponible sur : https://sfar.org/curarisation-et-decurarisation-en-anesthesie/

22. OMS. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs- Médicaments utilisés en anesthésie [Internet]. 1991 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/36938/9242401013.pdf

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

24. Horrow JC, Li W, Blobner M, Lombard J, Speek M, DeAngelis M, et al. Actual versus ideal body weight dosing of décummadex in morbidly obese patients offers faster reversal of rocuronium- or vecuronium-induced deep or moderate neuromuscular block: a randomized clinical trial. BMC Anesthesiol. 27 févr 2021; 21(1):62.

25. BEAUMATIN G. Étude de l'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique - Étude Neocure [MEMOIRE PROFESSIONNEL]. [Poitiers]: Ecole d'Infimier Anesthésiste Diplomé d'Etat; 2020.

26. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722870/

27. McCourt KC, Mirakhur RK, Kerr CM. Dosage of neostigmine for reversal of rocuronium block from two levels of spontaneous recovery. Anaesthesia. juill 1999;54(7):651-5.

28. OBERLIN P, DE PERETTI C. Chirurgie de l'obésité : 20 fois plus d'interventions depuis 1997. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees); 2018 février. (Etudes & Résultats). Report No.: 1051.

29. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ROCURONIUM HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61475862&typedoc=R

30. Pühringer FK, Khuenl-Brady KS, Mitterschiffthaler G. Rocuronium bromide: time-course of action in underweight, normal weight, overweight and obese patients. Eur J Anaesthesiol Suppl. sept 1995;11:107-10.

31. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The Pharmacodynamic Effects of Rocuronium When Dosed According to Real Body Weight or Ideal Body Weight in Morbidly Obese Patients. Anesthesia & Analgesia. oct 2004;99(4):1086-9.

Annexes

Annexe I : Protocole d'antagonisation des curares au CHU de POITIERS

Annexe II : Formulaire de demande d'aide méthodologique

Annexe III : Accord de la DRCI

Annexe IV : Formulaire déposé du CPP de l'étude NEOCURE

Annexe V : Accord du CPP

Annexe VI : Exemplaire du CFR de l'étude NEOCURE

Annexe VII : Exemplaire de la fiche de non-opposition du patient

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

CHU de Poitiers

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	☒ 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)			

A06 – DRC – GRC – 001 Fiche évaluation DRCI
Nob 2018

Version 02
Page 1/2

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)			

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 validée 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 / 10 / 2019

Titre et signature :

Annexe IV

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

Protocole version n° 4 en date du 05/11/2021

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
3	10/12/2020	Prolongation du recrutement Remplacement des patients - curarisation résiduelle TOF T4/T1 ≥ 0,4
4	05/11/2021	Prolongation du recrutement

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

SIGNATURE DU PROTOCOLE
Signature de l'Investigateur Coordonnateur Mr Guillaume BEAUMATIN (Prénom NOM) Signature : Date : 05/11/2021
Signature du Promoteur Promoteur : Anne COSTA Pour la Directrice Générale et par délégation la Directrice de la Recherche, Hélène COSTA Signature : Date : 05/11/2021

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°4 du 05/11/2021

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) ≥ 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 ≥ 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 $\geq$ 0,4
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 : 3 ans Durée de la participation pour chaque participant : une journée Durée totale de l'étude : 3 ans 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

X

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.
Les patients dont la curarisation résiduelle a un TOF T4/T1 ≥ 0.4 seront remplacés.

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 : 3 ans
Durée de participation de chaque participant : 1 jour
Durée totale de la recherche *(durée de la période d'inclusion + durée de participation)* 3 ans 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/bdeu8lnz/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

XXX

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 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

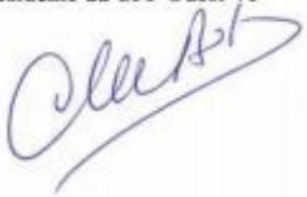
- Mme LE GALL – IANOTTO	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. LE MOIGNE	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. GUERET	Qualifiée en matière de recherche biomédicale

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

CHU de Poitiers	**NEOCURE**	**Patient :** |__|__| **Initiales :**|__|-|__|

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

CHU de Poitiers	**NEOCURE**	**Patient :** |__|__| **Initiales :**|__|-|__|

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

Bronchospasme

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

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

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

2020-2022

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

Étude NEOCURE

INTRODUCTION

L'antagonisation de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique fait partie de notre pratique quotidienne. Les modifications physiopathologiques de l'obèse questionnent régulièrement les professionnels sur le poids de référence à utiliser pour administrer la néostigmine (PIT, PAJ, PR). L'objectif de ce travail était de réaliser un état des lieux de l'inversion du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium avec la néostigmine chez le sujet obèse.

METHODOLOGIE

Cette étude mono-centrique, observationnelle et prospective a pu être réalisée grâce à l'accord du Comité de protection des personnes. Elle a été réalisée auprès de patient avec un BMI > 35 kg/m² et recevant une chirurgie bariatrique. L'objectif principal était de mesurer le délai de décurarisation après administration de la néostigmine en fonction de la posologie choisie (PIT, PAJ, PR). Le second objectif était d'observer l'apparition des deux principaux effets secondaires liés à l'administration de la néostigmine tel que la bradycardie et le bronchospasme.

RESULTATS

Sur les 102 patients recrutés, 47 patients ont été antagonisés avec de la néostigmine. Le délai de décurarisation n'est pas significativement différent selon les groupes. L'apparition des effets secondaires est quant à elle occasionnelle.

DISCUSSION

Malgré un délai de décurarisation non significatif en fonction des groupes, une tendance montre que ce délai diminue avec l'augmentation des doses de néostigmine. La prise en compte de la récupération neuromusculaire avant antagonisation apporterait plus de justesse à cette analyse. Atteindre la cohorte des 140 patients est nécessaire pour permettre une connaissance précise de l'antagonisation à la néostigmine de la curarisation résiduelle en chirurgie bariatrique.

Mots clés : Obésité ; Réversion pharmacologique des curares ; néostigmine ; rocuronium ; Recherche clinique.

Auteur : DUCHER Pauline

Directeur de mémoire : Docteur BOISSON Matthieu et Monsieur BEAUMATIN Guillaume

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

PROFESSIONAL DISSERTATION

To obtain the National Diploma in Anaesthetic Nursing

2020-2022

Study of the reversal of residual curarisation in bariatric surgery.

NEOCURE study

INTRODUCTION

The reversal of residual curarisation in bariatric surgery is part of our daily practice. The pathophysiological changes in the obese population regularly raise questions about the reference weight to be used to administer neostigmine (PIT, PAJ, PR). The objective of this work was to carry out an inventory of the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with neostigmine in obese subjects at the University Hospital of Poitiers.

METHOD

This single-centre, observational and prospective study was made possible thanks to the agreement of the Committee for the Protection of Persons. It was performed on patients with a BMI > 35 kg/m² and receiving bariatric surgery. The main objective was to measure the time to recovery after administration of neostigmine according to the chosen dosage (PIT, PAJ, PR). The second objective was to determine the frequency of the two main side effects associated with the administration of neostigmine, which bradycardia and bronchospasm.

RESULTS

Of the 102 patients recruited, 47 patients were reversal with neostigmine. The recovery time was not significantly different between the groups. The occurrence of side effects is occasional.

DISCUSSION

Despite a non-significant time in decurarization depending on the groups, a trend shows that this delay decreases with increasing doses of neostigmine. Taking into account the neuromuscular recovery before reversal would bring more accuracy to this analysis. Reaching the cohort of 140 patients is necessary to allow a precise knowledge of the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with neostigmine in bariatric surgery.

Keywords : : Obesity ; Pharmacological reversion of curares; neostigmine; rocuronium; Clinical research

Author : DUCHER Pauline

Supervisor : Docteur BOISSON Matthieu et Monsieur BEAUMATIN Guillaume