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

# Évaluation des pratiques professionnelles sur l'utilisation de la néostigmine et son association à l'atropine au sein du CHU de Poitiers


Par

**Matthieu CLERGEAU**

Sous la direction de

**Dr Rémi DRILLEAU**

MAR – CHU de Poitiers

**M. Rémy PANHALEUX**

IADE – CHU de Poitiers


Septembre 2018

UE 7 : MEMOIRE PROFESSIONNEL

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

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

PRÉFET DE LA RÉGION NOUVELLE-AQUITAINE

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

La Direction régionale et départementale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale Nouvelle-Aquitaine délivre sous l'autorité du Préfet de région les diplômes du travail social et des auxiliaires médicaux et sous l'autorité du Ministre chargé des sports les diplômes du sport et de l'animation.
Elle est également garante de la qualité des enseignements délivrés dans les dispositifs de formation préparant à l'obtention de ces diplômes.
C'est dans le but de garantir la valeur des diplômes qu'elle délivre et la qualité des dispositifs de formation qu'elle évalue que les directives suivantes sont formulées à l'endroit des étudiants et stagiaires en formation.

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

***Je soussigné***……

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

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

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

Article 2 :
« Le plagiat consiste à insérer dans tout travail, écrit ou oral, des formulations, phrases, passages, images en les faisant passer pour siens. Le plagiat est réalisé de la part de l'auteur du travail (devenu le plagiaire) par l'omission de la référence correcte aux textes ou aux idées d'autrui et à leur source »[1].

Article 3 :
Tout étudiant, tout stagiaire s'engage à encadrer par des guillemets tout texte ou partie de texte emprunté(e) ; et à faire figurer explicitement dans l'ensemble de ses travaux les références des sources de cet emprunt. Ce référencement doit permettre au lecteur et correcteur de vérifier l'exactitude des informations rapportées par consultation des sources utilisées.

Article 4 :
Le plagiaire s'expose aux procédures disciplinaires prévues au règlement intérieur de l'établissement de formation.
En application du Code de l'éducation[2] et du Code pénal[3], il s'expose également aux poursuites et peines pénales que la DRDJSCS Nouvelle-Aquitaine est en droit d'engager. Cette exposition vaut également pour tout complice du délit.

[1] Site Université de Genève http://www.unige.ch/ses/telecharger/unige/directive-PLAGIAT-19092011.pdf
[2] Article L. 331-3 du Code de l'éducation : « les fraudes commises dans les examens et les concours publics qui ont pour objet l'acquisition d'un diplôme délivré par l'Etat sont réprimées dans les conditions fixées par la loi du 23 décembre 1901 réprimant les fraudes dans les examens et concours publics ».
[3] Articles 121-6 et 121-7 du Code pénal.

# Remerciements

Je remercie sincèrement l'ensemble des personnes qui m'ont apporté leur aide et leur soutien au cours de la réalisation de ce travail, mais également au cours de ces deux années de formation.

En premier lieu, je tiens à remercier tout particulièrement le docteur Rémi DRILLEAU ainsi que Rémy PANHALEUX pour leur aide, leur disponibilité et leur soutien précieux lors de la réalisation de mon mémoire. Je remercie également le docteur Hervé LANQUETOT pour son expertise et sa contribution dans l'analyse statistique.

L'ensemble des professionnels de l'anesthésie qui ont pris de leur temps pour remplir les recueils de données au sein des blocs opératoires du CHU de Poitiers.

L'équipe pédagogique de l'école d'infirmier anesthésiste, Mr Philippe PELLETIER, Mr Laurent GUIGNARD et Mr Alain CHARRÉ, pour leurs apports, mais aussi pour leur écoute et leur soutien tout au long de cette formation, ainsi que Mme Sandra CHAIGNE (Maman Sandra) pour sa bienveillance.

Mes amis proches ainsi que ma famille, qui auront été présents dans les moments difficiles.

Mes collègues de promotion, avec qui nous aurons pu partager nos galères et surtout des moments de rigolade et de camaraderie inoubliables.

Enfin je tiens à remercier ma compagne, pour son soutien et son aide au cours de cette formation, qui malgré les difficultés traversées aura su être présente.

# Glossaire

ACh = Acétylcholine

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASA = American Society of Anesthesiologist

Bpm = Battement Par Minute

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CNIL = Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

FC = Fréquence Cardiaque

IADE = Infirmier(-ére) Anesthésiste Diplômé d'État

IV = Intra Veineux

MAR =Médecin Anesthésiste Réanimateur

SFAR = Société Française d'Anesthésie Réanimation

SNC = Système Nerveux Central

SNP = Système Nerveux Parasympathique

T4/T1 = Intensité en la 1ére et la 4éme mesure au train de quatre

TdQ = Train de Quatre

TOF = Train Of Four

TOF watch = appareil de monitorage du TdQ

# Table des matières

**Introduction** ..... **1**

**1. Néostigmine et atropine dans la réversion d'un bloc neuromusculaire** ..... **3**
**1.1. Pharmacologie et utilisation de la néostigmine** ..... **3**
**1.2. Pharmacologie et utilisation de l'atropine (avec la néostigmine)** ..... **4**
**1.3. La réversion pharmacologique d'un bloc neuromusculaire au CHU de Poitiers** ..... **5**

**2. Étude** ..... **6**
**2.1. Type d'étude** ..... **6**
**2.2. Objectifs de l'étude :** ..... **6**
**2.3. Matériel et méthode** ..... **6**
2.3.1. Critères d'inclusion ..... 6
2.3.2. Critères de non inclusion ..... 6
2.3.3. Critères d'exclusion ..... 6
2.3.4. Traitement et recueil des données ..... 7
2.3.5. Outils de statistiques ..... 8

**3. Résultats** ..... **9**
**3.1. Population d'étude** ..... **9**
**3.2. Données pharmacologiques** ..... **10**
**3.3. Timing néostigmine/atropine (Groupes)** ..... **13**
**3.4. Comparaison des groupes** ..... **13**
**3.5. Fréquence cardiaque post néostigmine** ..... **14**
**3.6. Pressions d'insufflations** ..... **19**
**3.7. Effets indésirables** ..... **19**

**4. Discussion** ..... **20**
**4.1. Population d'étude** ..... **20**
**4.2. Utilisation néostigmine et atropine au CHU de Poitiers** ..... **20**
4.2.1. Contexte d'utilisation de la néostigmine ..... 20
4.2.2. L'utilisation de la néostigmine… ..... 21
4.2.3. … et son association à l'atropine ..... 21
**4.3. FC en fonction du timing d'administration de la néostigmine et de l'atropine** ..... **22**
**4.4. Limites et biais** ..... **24**

**Conclusion** ..... **25**

**Bibliographie** ..... **26**

**Annexes** ..... **28**

# Introduction

En anesthésie la réversion pharmacologique des curares repose sur le tryptique suivant : *« la curarisation résiduelle est fréquente, inutile et source de morbidité »* [1]. Cependant, dans la dernière *« Enquête de pratique sur l'utilisation en France des curares chez l'adulte en anesthésie »* publiée en 2008, la réversion pharmacologique était « systématique » pour seulement 6% des répondant et « fréquente » pour 26% [2]. Elle met en avant un recours à la curarisation fréquent en anesthésie, mais un monitorage et une antagonisation, très en dessous des recommandations [2].

Le monitorage de la curarisation date des années 50 et a connu un fort essor avec l'apparition du TdQ dans les années 70, qui reste encore aujourd'hui l'outil de référence pour monitorer la profondeur d'un bloc neuromusculaire [3]. Depuis les années 90, la décurarisation complète en anesthésie, se définit par un rapport T4/T1 ≥ à 0,9 au TdQ à l'adducteur du pouce [1,4]. En dessous de ce chiffre, il ne peut être exclu un risque de complications respiratoires liées à une curarisation résiduelle. Une étude Hollandaise publiée en 2005 a montré, que l'utilisation de néostigmine permet de réduire la mortalité d'un facteur dix [5].

Depuis 2008, la néostigmine n'est plus le seul médicament disposant d'une AMM en France pour la réversion des curares [6]. Le sugammadex présente de nombreux atouts, rapidité d'action, 10 minutes de moins que la néostigmine pour reverser un bloc modéré [7], absence d'effet hémodynamique et possibilité de reverser les blocs profonds. Cependant son prix encore bien supérieur à la néostigmine, ainsi que son inefficacité sur certains curares (benzylisoquinolines) [8] présentent des freins majeurs à son utilisation au quotidien. Ainsi une étude réalisée au Brésil en 2016, montrait que la néostigmine était utilisée dans 89,4% des cas [8]. Dans le même temps, au CHU de Poitiers, elle fut utilisée dans 76,9% des cas pour l'antagonisation des curares [9].

La néostigmine reste donc un agent de choix. Cependant, elle présente un risque de bradycardie sévère voire d'une asystolie, ainsi que de bronchospasme lors de son utilisation [1]. Pour preuve, des cas d'arrêts cardiaques ont été décrits suite à l'administration de néostigmine [10,11,12]. Ces effets s'expliquent par son action muscarinique [8] due à une augmentation de l'acéthylcholine (ACh), qui est un neurotransmetteur du SNP, dans l'ensemble de l'organisme [1].

Pour diminuer ce risque la néostigmine doit-être associée à l'atropine, qui a un effet parasympatholytique en fixant les récepteurs muscariniques cholinergiques.

La réversion pharmacologique de la curarisation, va donc entrainer des variations parfois importantes de la fréquence cardiaque (FC) chez les patients. Ce qui nous amène alors à nous poser la question de la manière d'utiliser l'atropine, dose et timing, permettant de limiter les variations de FC lors de l'administration du couple néostigmine/atropine.

En cela la littérature n'est pas en mesure de nous répondre. En effet, une étude nous montre que l'atropine doit au minimum être administrée avant la néostigmine, qui sera alors injectée une fois la tachycardie obtenue. Mais cette dernière met en avant que l'atropine donnée en simultanée avec la néostigmine prévient également les effets muscariniques de l'atropine [13].

Au CHU de Poitiers on constate différentes manières d'effectuer la réversion d'un bloc neuromusculaire.

L'objectif de cette étude est de faire une évaluation des pratiques professionnelles sur la façon d'antagoniser les curares avec de la néostigmine au CHU de Poitiers. Mais également de savoir, en fonction des résultats obtenus, s'il existe une méthode plus sécuritaire dans l'utilisation du couple néostigmine/atropine et par conséquence permettre une éventuelle harmonisation des pratiques.

# 1. Néostigmine et atropine dans la réversion d'un bloc neuromusculaire

## 1.1. Pharmacologie et utilisation de la néostigmine

La néostigmine est un parasympathomimétique indirect, inhibiteur des cholinestérases. Il est utilisé principalement en anesthésie comme antagoniste des curares non dépolarisants. Et c'est le seul en France à être disponible [14].

Pharmacocinétique :

En administration IV, la néostigmine a un délai d'action de 1 minute et une demi-vie entre 60 et 120 minutes. Son métabolisme est hépatique et son élimination principalement rénale [16].

Principe d'action :

La néostigmine entraine une augmentation de la concentration de l'ACh, enzyme naturellement présente dans la fente synaptique ainsi que dans les synapses du SNP [1,14].

Au niveau de la fente synaptique, selon la loi d'action de masse, elle va libérer les récepteurs des curares non dépolarisants qui y sont fixés, si la concentration d'ACh est supérieure à celle du curare [1]. Par conséquent, il y aura une levée du bloc neuromusculaire induit par ce dernier. De plus le délai d'action de la néostigmine, c'est-à-dire l'obtention d'un T4/T1 ≥ à 90%, varie de 5 à plus de 20 minutes en moyenne. Il est en grande partie dû au niveau de la profondeur du bloc au moment de l'antagonisation, à l'utilisation d'agent anesthésiant halogéné, à la présence d'une hypothermie ou encore à des perturbations hydro électrolytiques qui augmentent son délai d'action [1,15].

En ce qui concerne le SNP, la néostigmine va entrainer une augmentation du tonus parasympathique. C'est pour cette raison qu'elle présente un risque de bradycardie sévère pouvant même aller jusqu'à l'asystolie. Par le même mécanisme il y a une augmentation du tonus bronchique entrainant un risque accru de bronchospasme. [1]

Principe d'utilisation :

Pour reverser un bloc à l'aide de la néostigmine et en raison de son principe d'action (loi d'action de masse), la décurarisation doit avoir débuté de manière spontanée et il est donc nécessaire d'avoir au moins 4 réponses au TdQ à l'adducteur du pouce pour effectuer la réversion [14]. En effet, elle ne peut pas reverser les blocs profonds (TdQ < 4 réponses) sans présenter un risque important de curarisation résiduelle chez le patient. Nous rappelons ici que l'objectif à atteindre ainsi que le critère permettant l'extubation des patients en toute sécurité est un rapport T4/T1 ≥ à 90% [4].

L'ensemble des sources consultées recommandent une dose de néostigmine de 40 µg/kg pouvant aller jusqu'à 70 µg/kg pour certaines, sans dépasser 5 mg [1,15,16]. Donati et Plaud expliquent cependant que *« Le mécanisme d'action est indirect et il existe un effet plafond, de sorte que la néostigmine atteint son effet maximum d'efficacité à des doses de 40-50 µg/kg et qu'une dose plus élevée n'aura pas un effet décurarisant plus marqué »* [3].

Une étude publiée par Fuchs-Buder et al en 2010, montre que la dose de néostigmine peut être diminuée en fonction du rapport T4/T1 obtenu au TdQ. Ainsi, pour un bloc neuromusculaire peu profond (rapport T4/T1 ≥ à 0,4) il est possible de reverser avec une dose comprise entre 10 et 30 µg/kg [17]. La diminution des doses pourrait permettre de limiter les effets indésirables qui sont liés à l'effet anti cholinergique de la néostigmine sur le SNP. Dans ce sens, l'ANSM conseille dans ses dernières recommandations de réaliser une injection lente sur environ 3 minutes [16].

Les contre-indications à la décurarisation pharmacologique sont exceptionnelles (asthme, hypersensibilité à la néostigmine, maladie de Parkinson, obstruction mécanique des voies digestives et urinaires) [16].

## 1.2. Pharmacologie et utilisation de l'atropine (avec la néostigmine)

Il s'agit d'un alcaloïde à noyau tropanique, naturellement présent dans diverses plantes de la famille des Solanaceae (la belladone, le datura, la jusquiame et la mandragore). L'atropine est un parasympatholytique.

Pharmacocinétique :

En administration IV, l'atropine a un délai d'action de 30 secondes, le pic maximal de FC intervient au bout de 2 à 4 minutes, elle a une durée d'action de 15 minutes et une demi-vie d'élimination de 120 minutes environ pouvant aller jusqu'à 5h. Son métabolisme est hépatique et son élimination rénale [18, 19].

Principe d'action :

Elle s'oppose de façon compétitive aux effets muscariniques de l'ACh. Elle empêche donc le fonctionnement du SNP au niveau du SNC, où elle bloque les récepteurs de l'ACh qui est le neuro transmetteur du SNP [18].

Dans le cadre de la réversion d'un bloc neuromusculaire par la néostigmine, son action anti cholinergique spécifique vise à limiter la survenue d'effets indésirables tels que la bradycardie et le bronchospasme.

Principe d'utilisation (avec la néostigmine) :

La posologie recommandée varie en fonction des sources bibliographiques, il est préconisé des doses entre 10 et 15 µg/Kg [1] pour la plus récente en 2016, entre 15 et 20 µg/kg pour la SFAR en 1999 [15] ou encore à une posologie égale à la moitié de la dose de néostigmine pour l'ANSM en 2013 [16].

L'atropine est systématiquement recommandée lors de l'utilisation de la néostigmine.

## 1.3. La réversion pharmacologique d'un bloc neuromusculaire au CHU de Poitiers

Un protocole institutionnel (annexe 1), définit le recours à la néostigmine et son utilisation au CHU de Poitiers dans le cadre de la réversion d'un bloc neuromusculaire induit par les curares.

Il ressort de ce document, que l'utilisation de la néostigmine intervient dès lors qu'un patient a été curarisé à l'aide d'un curare non dépolarisant, atracurium, rocuronium et cisatracurium.

Un monitorage de la curarisation doit-être réalisé systématiquement par un TOF à l'adducteur du pouce. Ce dernier doit être de 4 réponses minimum pour effectuer la réversion. L'obtention de moins de 4 réponses représente une contre-indication à l'administration de néostigmine.

Si le TOF présente le nombre de réponses suffisantes, la néostigmine doit être administrée aux posologies suivantes :

-T4/T1 < 40% : 40-50 µg/kg

-T4/T1 40%-90% : 20-40 µg/kg

-T4/T1 > 90% pas de décurarisation nécessaire

Enfin, il est précisé que l'administration d'atropine doit être *« systématique avant l'injection »* de néostigmine.

# 2. Étude

## 2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une évaluation de pratiques professionnelles mono-centrique portant sur l'utilisation de néostigmine et son association à l'atropine, dans le cadre de la réversion des blocs neuromusculaires. Elle a été réalisée au CHU de Poitiers, sur une période de 4 mois, du 15 octobre 2017 au 30 janvier 2018. Un premier temps prospectif avec la mise en place de recueil de données au sein des blocs opératoires a été réalisé. Puis dans un second temps, de façon rétrospective, nous avons repris et analysé l'ensemble des dossiers d'anesthésie à partir du logiciel de traçabilité Diane©.

Ce travail n'a en aucun cas modifié les pratiques habituelles de soins lors de sa réalisation, il n'y a donc pas eu nécessité d'obtenir l'autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP). Une déclaration à la CNIL (annexe 2) a tout de même été réalisée.

## 2.2. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les pratiques professionnelles au sein des blocs opératoires du CHU de Poitiers sur l'utilisation de néostigmine et d'atropine, dans le cadre de la réversion d'un bloc neuromusculaire induit par un curare non dépolarisant.

L'objectif secondaire de ce travail est de comparer les différentes manières d'utilisation de l'atropine lors de son association avec la néostigmine afin d'évaluer si une méthode d'administration permet de réduire les fluctuations du rythme cardiaque et la survenue d'effets indésirables (bradycardie, tachycardie).

## 2.3. Matériel et méthode

### 2.3.1. Critères d'inclusion

L'ensemble des patients recevant de la néostigmine pris en charge dans les blocs de chirurgie orthopédique, viscérale, urologique, gynécologique, de neuro chirurgie et d'urgence.

### 2.3.2. Critères de non inclusion

L'ensemble des patients pris en charge en chirurgie pédiatrique, ORL, ophtalmologique et vasculaire cardio/thoracique. En raison d'une utilisation très faible voire inexistante de néostigmine au sein de ces secteurs.

### 2.3.3. Critères d'exclusion

-Recueils des données incomplet.
-Absence de donnée de traçabilité suffisante dans le dossier d'anesthésie Diane©.

### 2.3.4. Traitement et recueil des données

Une fiche de recueil des données (annexe 3) a été mise à disposition des professionnels (MAR(s), interne(s), IADE(s)) en version papier au sein de tous les blocs opératoires. Celle-ci devait être remplie lors de chaque antagonisation des curares par la néostigmine.

La fiche de recueil des données permettait l'inclusion des patients à l'étude et de récupérer des informations non tracées systématiquement dans le logiciel Diane© :

-Nombre de réponses au TOF ;
-Valeur du rapport T4/T1 en % ;
-Heure précise d'injection de la néostigmine;
-Heure précise d'injection de l'atropine ;
-Raison principale motivant l'utilisation ou non de l'atropine.

Un numéro d'inclusion était attribué à chaque patient afin d'anonymiser les données.

De manière rétrospective, nous avons donc repris l'ensemble des dossiers d'anesthésies des patients inclus afin de récupérer les informations et les données suivantes.

Les données démographiques (sexe, âge, poids réel, classe ASA), le type de curare, le nombre de réponse au TdQ et le rapport T4/T1 (en %) au moment de l'administration de néostigmine, ainsi que les doses de néostigmine et d'atropine utilisées (en mg et en µg/kg de poids réel). Nous avons également noté le temps d'injection de la néostigmine (< ou > à 3 minutes). Enfin pour chaque curare utilisé, le délai de temps écoulé (en minutes) entre l'administration de l'antagoniste et l'extubation a été recueilli.

Au regard de ces données, les patients ont été répartis dans différents groupes de la manière suivante :

- Groupe 1 (G1) : néostigmine administrée avant l'atropine ;

- Groupe 2 (G2) : atropine et néostigmine administrées de façon simultanée (mélange dans une même seringue) ;

- Groupe 3 (G3) : néostigmine administrée après l'atropine ;

- Groupe 4 (G4) : néostigmine administrée seule sans atropine en première intention. L'atropine était administrée dans un délai supérieur à 60 secondes après l'injection de néostigmine. Délai correspondant au pic d'action de cette dernière (cf 2.1. Pharmacologie et utilisation de la néostigmine).

Ainsi pour chaque patient nous avons relevé la FC toutes les minutes durant les 10 minutes qui suivaient l'injection de la néostigmine faisant office de T0. Sauf pour le G3 où T0 correspond à l'injection l'atropine.

A partir de ces données nous avons dans les différents groupes, calculé la FC médiane pour chaque temps de relevé. Puis pour chacun, nous avons calculé le delta (Δ) de variation en battements par minute (bpm) entre la valeur minimale et maximale de FC. Les Δ obtenus ont enfin été comparés entre eux.

La survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation de néostigmine et d'atropine, à savoir les bradycardies FC ≤ 45 bpm ou tachycardies ≥ 120 bpm, ont également été recensés.

Pour finir, nous avons également relevé la fluctuation des pressions d'insufflation du respirateur sur les 10 minutes suivant l'administration de la néostigmine, à la recherche de la survenue d'un bronchospasme.

### 2.3.5. Outils de statistiques

Nous avons trié et standardisé l'ensemble des données recueillies via le logiciel d'analyse numérique Excel (2016, Version 15.27).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel JMP V6.0.0 SAS institute®.

Les résultats quantitatifs sont exprimés en médiane et interquartiles ou valeurs minimale et maximale dans certains cas.

Les résultats qualitatifs sont exprimés en effectif et pourcentage.

La comparaison des variables quantitatives a été réalisée au moyen du test de Student de comparaison des moyennes après vérifications de la normalité de la distribution, ou par un test non paramétrique de Man-Whitney en cas de distribution non normale. La comparaison des variables qualitatives a été effectuée par le test de X2 ou par le test exact de Fisher en cas d'effectif insuffisant.

Une valeur de $p<0.05$ a été retenue comme significative.

# 3. Résultats

Suite à la mise en place du recueil des données au sein des blocs opératoires du CHU de Poitiers, nous avons obtenu 69 fiches de recueils complétées.

Sur ces 69 patients, 6 ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 3 l'ont été, car nous ne retrouvons pas de trace de néostigmine dans les dossiers d'anesthésie Diane© ;
- 2 en raison d'une identité absente ou inexistante dans le logiciel Diane© ;
- 1 pour insuffisance de données ECG.

63 patients ont donc pu être analysés.

## 3.1. Population d'étude

| *Tableau 1* **: Description de la population**<br>**Q1 =1$^{ER}$ Quartile ; Q3=3$^{ème}$ Quartile** | **(n=63)** |
|---|---|
| **Féminin n (%)** | **32** (51) |
| **Age, ans [Q1 ; Q3]** | **61** [46 ; 67] |
| **Poids réel, Kg [Q1 ; Q3]** | **70** [60 ; 82] |
| **Classe ASA, n (%)** | |
| I | **22** (35) |
| II | **27** (43) |
| III | **14** (22) |
| IV | **0** |

## 3.2. Données pharmacologiques

*Tableau 2* **: Données pharmacologiques**
**Min = minutes ; Mini= minimum ; Maxi= maximum ; TOF= Train Of Four ; Q1 =1$^{ER}$ Quartile ; Q3=3$^{ème}$ Quartile**

| | |
|---|---|
| **Curares** | |
| **Atracurium** | |
| **Utilisation n (%)** | **54** (86) |
| **Délai extubation post antagonisation, Min [Mini ; Maxi]** | **15** [5 ; 60] |
| **Rocuronium** | |
| **Utilisation n (%)** | **9** (14) |
| **Délai extubation post antagonisation, Min [Mini ; Maxi]** | **15** [8 ; 27] |
| **Monitorage à l'adducteur du pouce n (%)** | **63** (100) |
| **TOF watch® = 4 réponses n (%)** | **57** (90,5) |
| **TOF watch® < 4 réponses n (%)** | **6** (9,5) |
| **T4/T1 médian, % [Q1 ; Q3]** | **23** [0 ; 46,5] |
| **Néostigmine n (%)** | **63 (100)** |
| **Dose médiane, µg/kg [Q1 ; Q3]** | **38,9** [34 ; 40,9] |
| **Dose médiane, mg [Q1 ; Q3]** | **2,5** [2,3 ; 3] |
| **Dose max, mg** | **4,5** |
| **Durée injection < 3 min n (%)** | **61** (97) |
| **Durée injection > 3 min n (%)** | **2** (3) |
| **Atropine n (%)** | **59 (94)** |
| **Sans atropine n (%)** | **4** (6) |
| **Dose médiane, µg/kg [Q1 ; Q3]** | **10,3** [8,5 ; 12,5] |
| **Dose médiane, mg [Q1 ; Q3]** | **0,75** [0,5 ; 0,9] |
| **Motifs utilisation atropine n (%)** | |
| **Respect des recommandations** | **28** (48) |
| **Pratiques habituelles** | **22** (37) |
| **Bradycardies** | **7** (12) |
| **Autres motifs** | **2** (3) |

| | |
|---|---|
| **Motifs de non utilisation d'atropine n (%)** | |
| **Tachycardie** | **1** (25) |
| **Autres motifs** (une AC/FA rapide, un patient coronarien porteur de pace maker et un pour curiosité intellectuelle) | **3** (75) |

| | |
|---|---|
| **Temps médian entre néostigmine et atropine, secondes** | |
| **G1** | **60** |
| **G2** | **0** |
| **G3** | **-60** |
| **G4 [Q1 ; Q3]** | **380** [240-480] |

Lors du monitorage de la curarisation pour 4 des 6 patients ayant un nombre de réponse < 4, l'appareil mesurant le TOF ne leur donnait pas 4 réponses mais ces dernières étaient visuellement observées.
Par conséquent, Il ne reste que 2 dossiers, soit 3% dans lesquels la néostigmine a été utilisée alors que les patients avaient respectivement 1 et 2 réponses au TdQ.

*Graphique 1* : **Répartition néostigmine en µg/Kg**

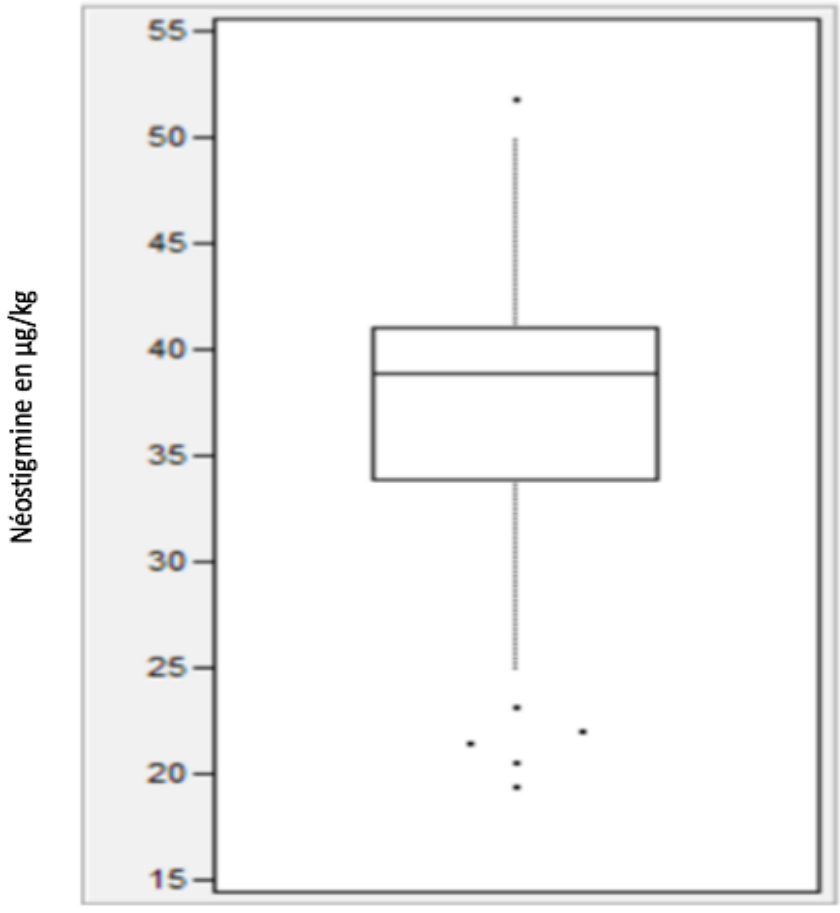


*Tableau 3* : **Administration de néostigmine et T4/T1**
**Q1 =1$^{ER}$ Quartile ; Q3=3$^{ème}$ Quartile**

| Rapport T4/T1 | T4/T1 < 0,4 | T4/T1 entre 0,4 et 0,9 |
|---|---|---|
| **n= (%)** | 44 (70) | 19 (30) |
| **Néostigmine médiane µg/kg [Q1 ; Q3]** | 39 [35,7 ; 41,1] | 37,8 [25,8 ; 40,6] |
| **Néostigmine médiane en mg [Q1 ; Q3]** | 2,5 [2,4 ; 3] | 2,5 [2 ; 3] |

Parmi les patients ayant un rapport T4/T1 ≥ 0,4, 12 ont reçu une dose de néostigmine supérieure à 30 µg/kg avec une médiane à 40,5 µg/kg. Tandis que 7 patients ont reçu une dose de néostigmine comprise entre 20 et 30 µg/kg, avec une dose médiane de 21,9 µg/kg.

*Graphique 2* **: Répartition atropine en µg/Kg**

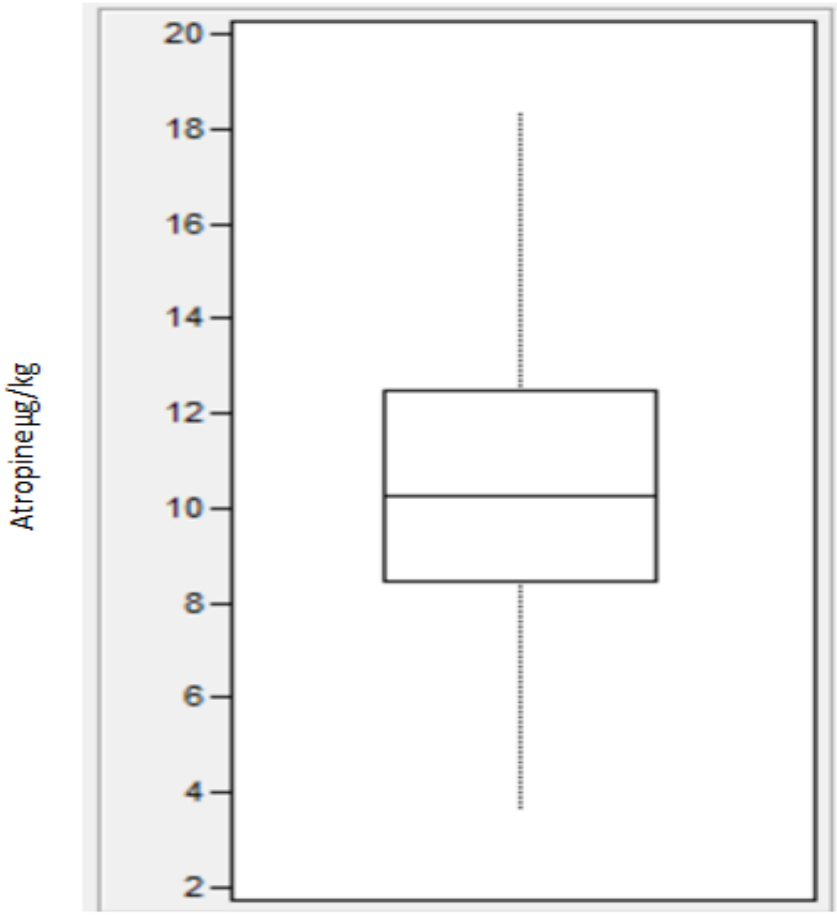


*Tableau 4* : **Administration d'atropine et T4/T1**

| Rapport T4/T1 | T4/T1 < 0,4 | T4/T1 entre 0,4 et 0,9 |
|---|---|---|
| **n= (%)** | 44 (70) | 19 (30) |
| **Sans atropine, n** | 3 | 1 |
| **Atropine médiane µg/kg [Q1 ; Q3]** | 10,9 [9,1 ; 13] | 9,1 [7,1 ; 10,9] |
| **Atropine médiane en mg [Q1 ; Q3]** | 0,75 [0,5 ; 1] | 0,75 [0,5 ; 0,75] |

## 3.3. Timing néostigmine/atropine (Groupes)

D'après les résultats obtenus ci-dessus dans la partie 4.2, nous obtenons la répartition suivante des patients au sein des différents groupes.

*Tableau 5* **: Répartition des groupes**

| | |
|---|---|
| **G1 n (%)** | **9** (14) |
| **G2 n (%)** | **35** (56) |
| **G3 n (%)** | **5** (8) |
| **G4 n (%)** | **14** (22) |

## 3.4. Comparaison des groupes

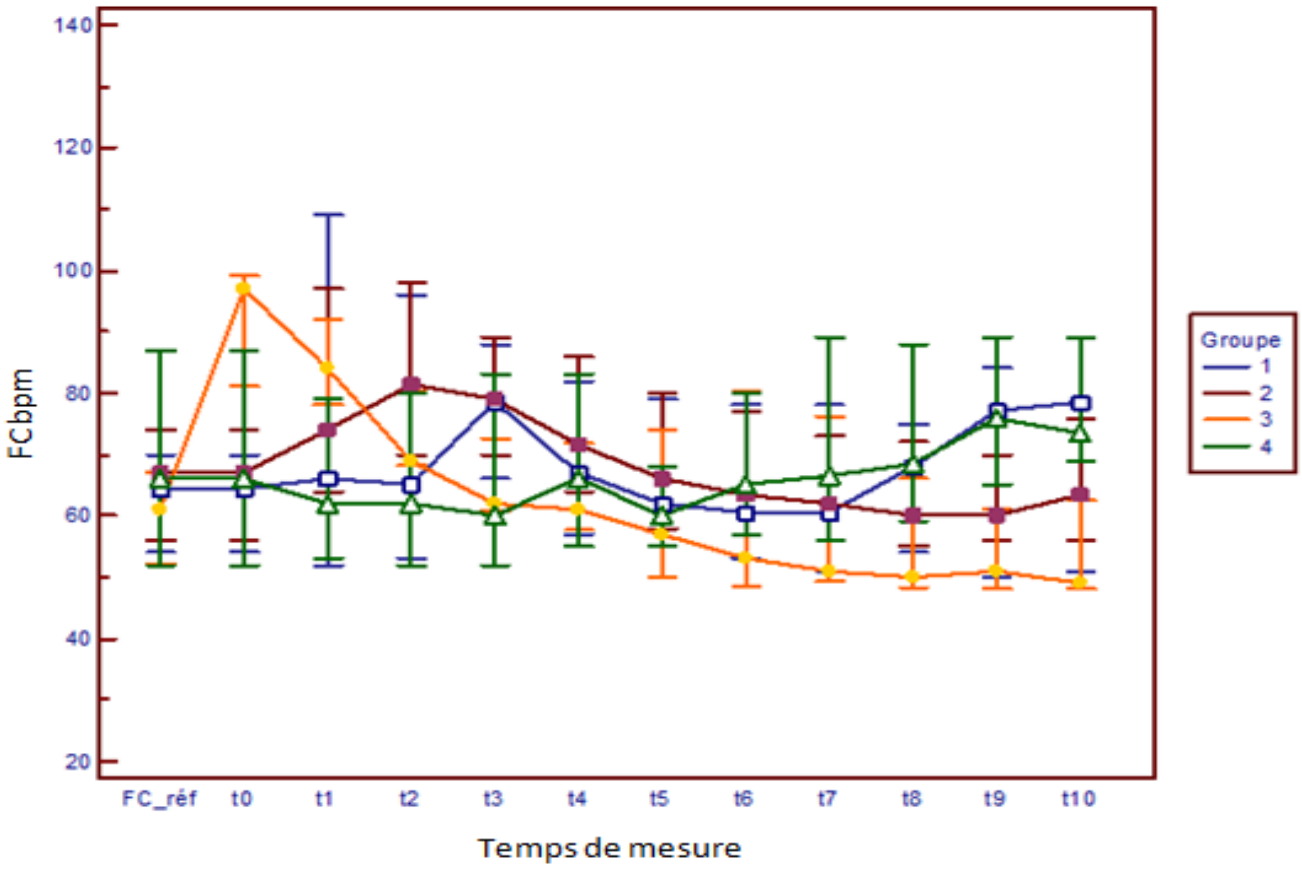
*Tableau 6* **: Comparaison des groupes**

| | G1 (n=9) | G2 (n=35) | G3 (n=5) | G4 (n=14) | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| **Féminin n (%)** | 3 (33) | 19 (54) | 2 (40) | 8 (57) | |
| **Age, ans [Q1 ; Q3]** | 69 [37 ; 74] | 60 [44 ; 63] | 63 [61 ; 65] | 63 [51 ; 73] | 0,3500 |
| **Poids réel, Kg [Q1 ; Q3]** | 75 [68 ; 83] | 70 [60 ; 79] | 60 [60 ; 73] | 76 [65 ; 90] | 0,5900 |
| **Atracurium n (%)** | 9 (100) | 31 (89) | 5 (100) | 9 (64) | **0,0321*** |
| **Délai extubation post antagonisation, Min [Mini;Maxi]** | 16 [9 ; 60] | 15 [7 ;35] | 11 [5 ; 24] | 14 [7 ;29] | 0,3763 |
| **Néostigmine** | | | | | |
| **Dose médiane, µg/kg [Q1 ; Q3]** | 40,5 [38,3 ;42,4] | 39 [32,3 ;40,9] | 40 [38,4 ;41,7] | 36,1 [30,8 ;38,8] | 0,1818 |
| **Dose médiane, mg [Q1 ; Q3]** | 3 [2,5 ; 3] | 2,5 [2,1 ;2,8] | 2,5 [2,4 ;2,8] | 2,7 [2,1 ;3] | 0,3747 |
| **Atropine** | | | | | |
| **Dose médiane, µg/kg [Q1 ; Q3]** | 11 [9,6 ;13,3] | 10,4 [8,8 ;12,5] | 12,5 [9,1 ;13,7] | 8,3 [7,2 ;10] | 0,1931 |
| **Dose médiane, mg [Q1 ; Q3]** | 0,75 [0,75 ;1] | 0,75 [0,5 ;0,75] | 0,75 [0,75 ;0,8] | 0 ,5 [0,5 ;0,7] | 0,2097 |

## 3.5. Fréquence cardiaque post néostigmine

Pour l'ensemble des graphiques qui suivent, chaque point sur la courbe, représente la FC médiane au temps de mesure associé. Les 1er et 3ème quartiles sont également représentés.

*Graphique 3* **: Comparaison des FC intergroupes.**

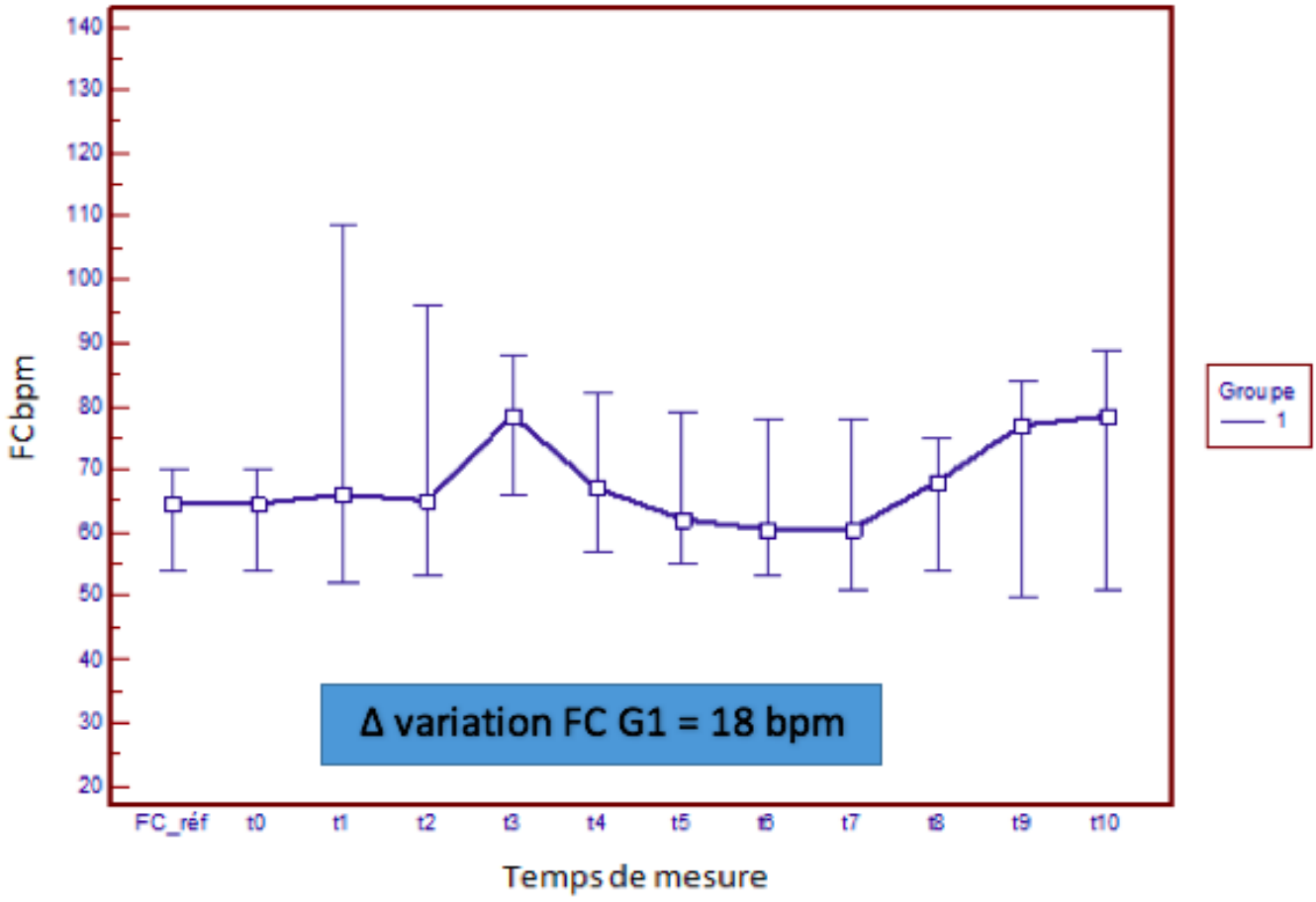



Comparaison des FC intergroupes aux différents temps : seul les écarts significatifs ou à la limite de la significativité sont rapportés.

À T0 : FC G3 > aux 3 autres groupes (p= 0,061)

À T2 : FC G2 > aux 3 autres groupes (p= 0,053)

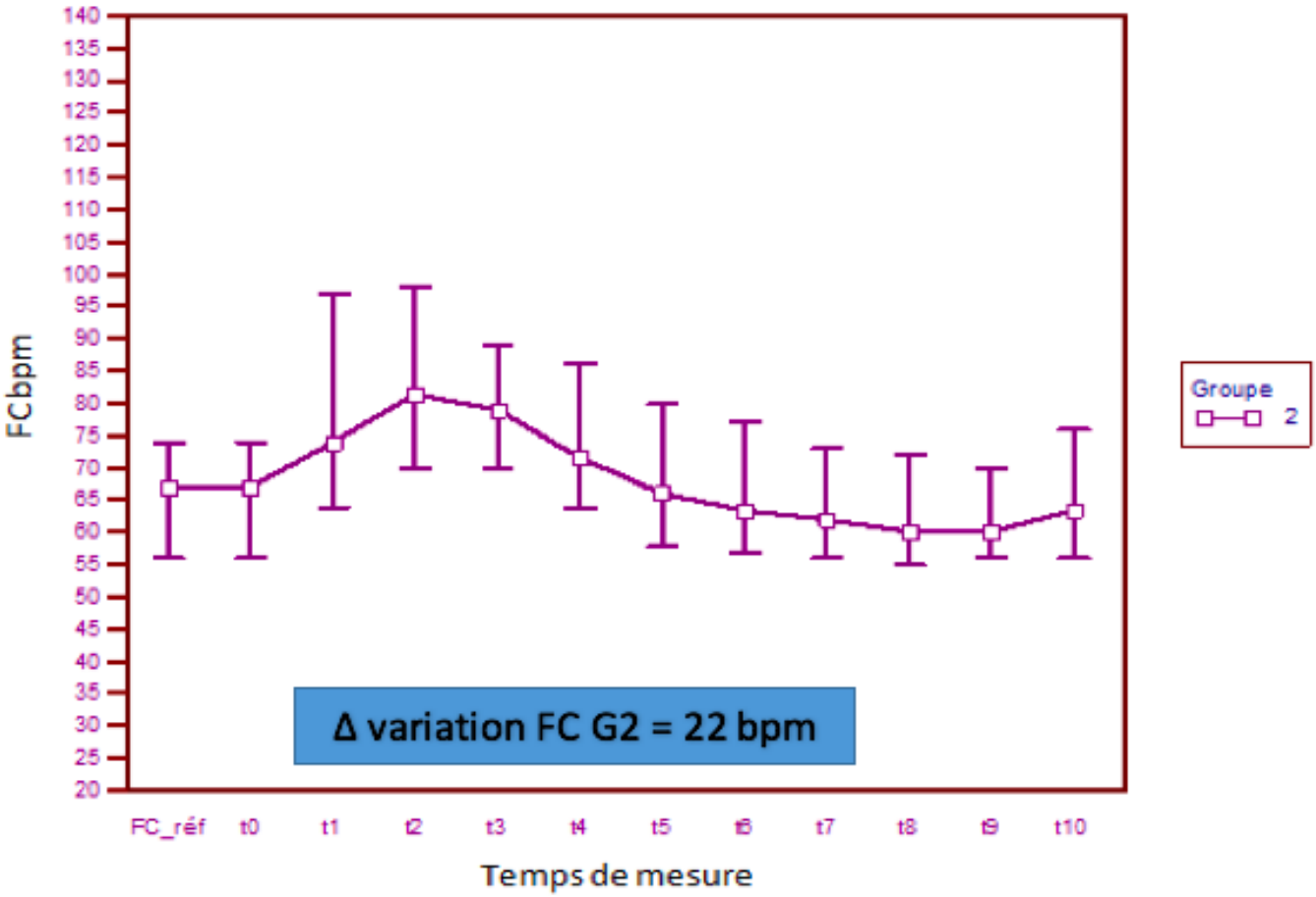
*Graphique 4* **: FC G1.**




Une augmentation significative de la FC a été observé à T3 par rapport à la FC-de référence (p=0,039).

Δ de variation FC = FC maxi – FC mini soit 79-61 = 18 bpm

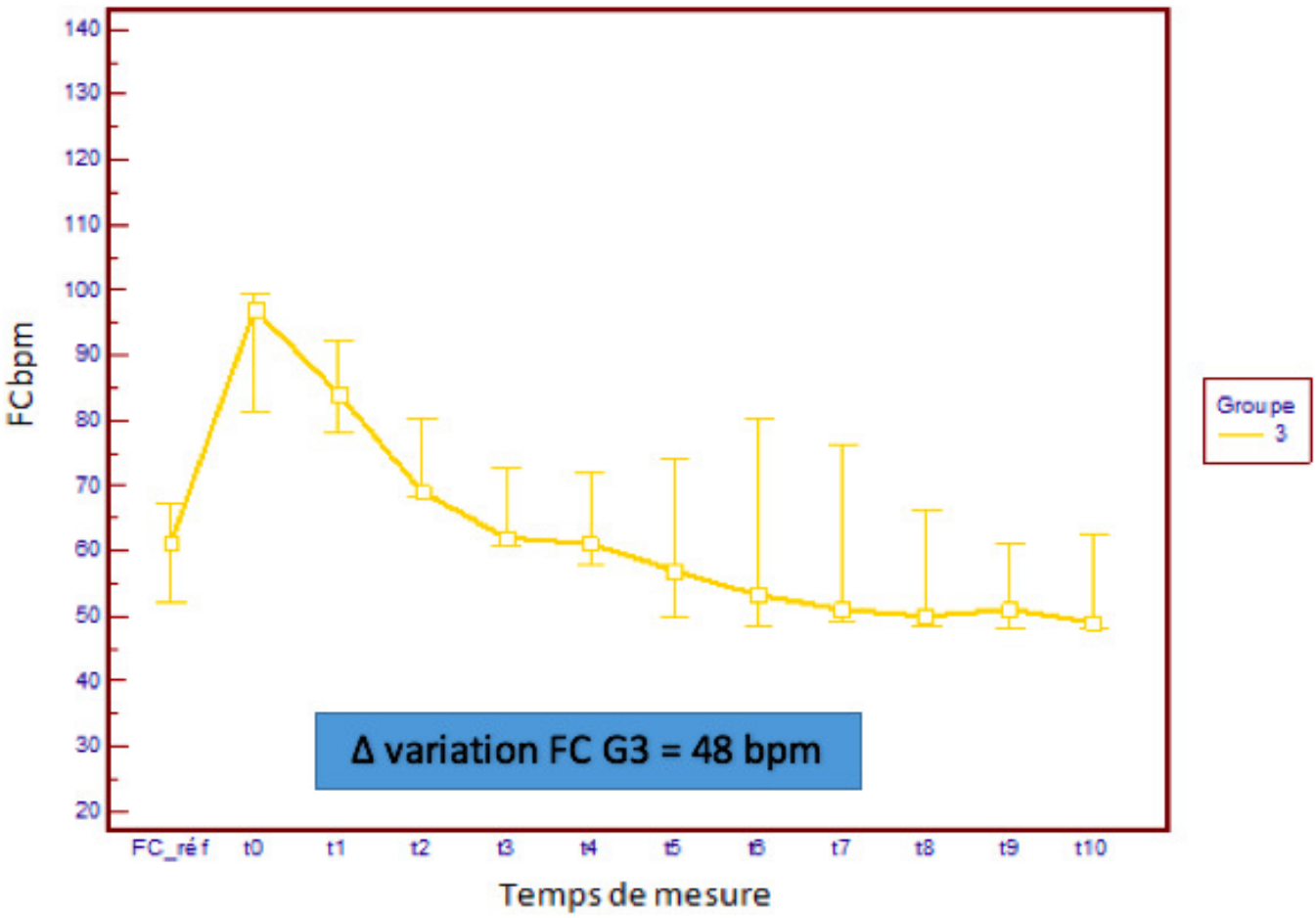
*Graphique 5* **: FC G2.**




Une augmentation significative de la FC a été observée à T1 (p=0 ,0003), T2 (p < 0,0001), T3 (p=0,0007) et T4 (p=0,0089).

Δ de variation FC = FC maxi – FC mini soit 82-60 = 22 bpm

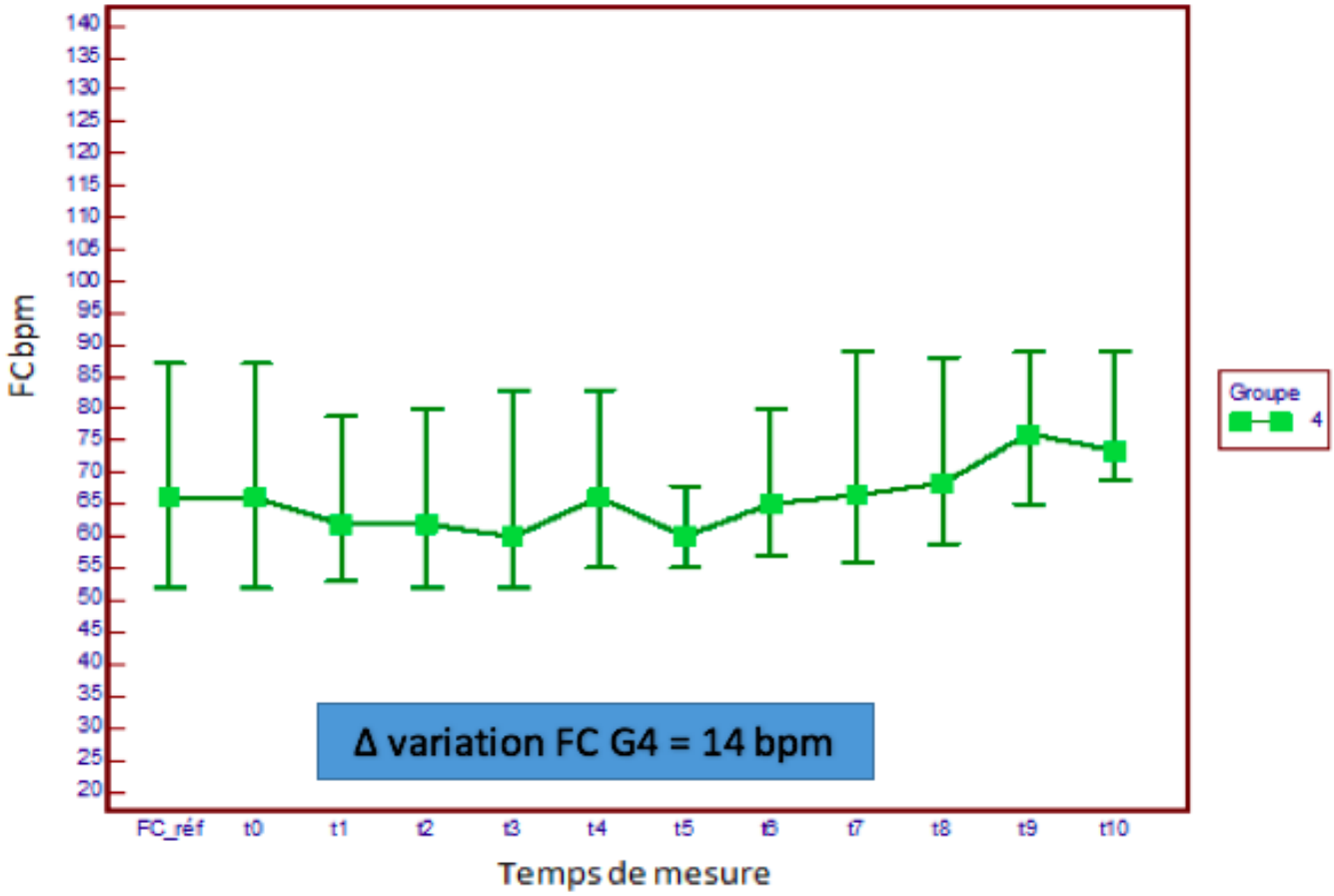
*Graphique 6* **: FC G3.**




Une augmentation significative de FC a été observée à T0 (p=0,0148) et à T1 (p=0,0051).

Δ de variation FC = FC maxi – FC mini soit 97-49 = 48 bpm

*Graphique 7* **: FC G4.**




Dans ce groupe, il n'y a pas de variations significatives par rapport à la FC de référence.

Δ de variation FC = FC maxi – FC mini soit 74-60 = 14 bpm

## 3.6. Pressions d'insufflations

Les pressions d'insufflation médiane en mmHg n'ont pas varié de façon significative dans l'ensemble des groupes (1 à 3 mmHg maximum). Aucun bronchospasme n'a été relevé.

## 3.7. Effets indésirables

L'ensemble des effets indésirables recensés sont des bradycardies (bpm ≤ 45/min) ou des tachycardies (bpm ≥ 120/min).
De façon générale, nous avons recensé la survenue d'une tachycardie ≥ 120 bpm dans 4 dossiers soit 6,4 % des cas. Dans le même temps, 6 patients ont présenté une bradycardie ≤ 45 bpm soit 9,5 % d'entre eux.

*Tableau 7* **: Incidence de survenue en fonction des groupes**

| **Type** | G1 (n=9) | G2 (n=35) | G3 (n=5) | G4 (n=14) | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| **Tachycardie ≥ 120 bpm n (%), [mini ; maxi]** | 0 | 2 (5,7) [123 ;127] | 0 | 2 (14,3) [121 ; 134] | 0,3766 |
| **Bradycardie ≤ 45 bpm n (%), [mini ; maxi]** | 1 (11,1) [44 ;44] | 3 (8,6) [44 ;32] | 0 | 2 (14,3) [44 ;43] | 0,7179 |

# 4. Discussion

Cette étude a permis de faire le point sur les pratiques anesthésiques au CHU de Poitiers lors de l'utilisation de néostigmine et de son association à l'atropine, dans le cadre de l'antagonisation des curares.

## 4.1. Population d'étude

L'échantillon de population étudié se constitue majoritairement de patient de classe ASA II (43%) avec un âge médian de 61 ans et un poids réel médian de 70 Kg. Il y a une répartition équitable des sexes avec 51% de femme pour 49% d'hommes (Tableau 1). Les caractéristiques d'âge et de répartition des patients au sein des classes ASA sont semblables dans notre travail à ceux obtenus lors d'une étude recensant les caractéristiques démographiques des patients, pris en charge en anesthésie [5].

## 4.2. Utilisation néostigmine et atropine au CHU de Poitiers

### 4.2.1. Contexte d'utilisation de la néostigmine

La néostigmine est majoritairement utilisée dans le cadre d'une curarisation à l'atracurium (86% des cas). Ce qui est en lien avec l'enquête des pratiques réalisée sur les curares en 2008, mettant en avant le fait qu'il est le curare le plus utilisé [2]. Il est également noté, au CHU de Poitiers sur l'année 2017, une utilisation plus importante de l'atracurium avec 5894 patients curarisés avec ce dernier, contre 3301 par le rocuronium [21]. De plus, l'émergence du sugammadex depuis 10 ans offre un recours différent à la néostigmine lors de la réversion d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium. En effet, une étude montre que la consommation de néostigmine entre 2009 (année où le sugammadex bénéficie de son AMM) et 2012 a fortement diminué passant de 27% à 6% [22].

Le curare utilisé dans notre étude n'a pas d'influence sur le délai d'extubation post antagonisation. En effet, il est de 15 minutes pour l'atracurium et pour le rocuronium. Résultat en lien avec la littérature qui n'évoque pas de différence dans le délai d'action de la néostigmine en fonction du curare administré [1].

Un monitorage par TdQ à l'adducteur du pouce a été réalisé dans 100% des cas avant l'administration de néostigmine. Ce qui est conforme aux recommandations institutionnelles (annexe 1). Ces résultats montrent une utilisation de cette technique bien plus fréquente que lors de la dernière enquête réalisée en France sur les curares publiée en 2008. Celle-ci recensait un monitorage de la curarisation après une dose unique ou répétée en CHU de respectivement 61 et 84%. Elle faisait alors le constat que le recours au monitorage de la curarisation en France était insuffisant [2].

Cependant, 2 patients (3%) ont été antagonisés alors qu'ils avaient moins de 4 réponses au TOF, ce qui va à l'encontre des recommandations institutionnelles et de la littérature, déconseillant vivement la réversion d'un bloc neuromusculaire lorsque le TOF est < 4 réponses, en raison d'un risque de curarisation résiduelle augmenté dans ce contexte [1-4,14-16].

Hypothétiquement nous pouvons penser que ces 2 patients ont été antagonisés avec moins de 4 réponses en raison d'un défaut d'actualisation des connaissances chez les opérateurs. En effet, les recommandations de la réversion des blocs neuromusculaires ont longtemps conseillé une

réversion pharmacologique à partir de 2 réponses au TdQ avant d'augmenter ce seuil à 4 réponses [3].

### 4.2.2. L'utilisation de la néostigmine…

La néostigmine est administrée à une dose médiane de 38,9 µg/kg, ce qui est légèrement inférieur aux directives de la SFAR [15], au protocole institutionnel du CHU (annexe 1), ainsi qu'à celle des autres sources issues de la littérature recommandant au moins 40 µg/kg [1,3,4,14,16]. La dose maximum administrée n'excède pas 60 µg/kg ou 5 mg, en conformité avec la littérature [3,15,16].

Même si l'écart est faible, avec 1,1 µg/kg de différence entre les pratiques et les recommandations, une tendance à l'administration de posologies inférieures aux recommandations semble tout de même se dégager. En effet, lorsque nous observons les résultats dans leur ensemble (Graphique 1), plus d'un patient sur deux a reçu une dose de néostigmine < 40 µg/kg. Cette tendance à la baisse, peut s'expliquer en partie par la possibilité de reverser la curarisation avec des posologies comprises entre 10 et 30 µg /Kg dès lors que le rapport T4/T1 est ≥ 0,4 [17]. Nous avons ainsi relevé dans les résultats obtenus 19 patients avec un rapport T4/T1 ≥ 0,4. Mais seulement 7 ayant bénéficiés d'une dose de néostigmine ≤ 30 µg/Kg. Par conséquent, même si cette étude impacte les pratiques, elle ne semble pas être entièrement responsable de la diminution des posologies de néostigmine au CHU de Poitiers. La prise en compte du poids réel et non pas du poids théorique pour réaliser notre étude peut alors être vue comme un vecteur de biais responsable de ce phénomène. Cependant dans la littérature aucune étude n'indique si l'utilisation de néostigmine doit être réalisée en se basant sur le poids réel ou sur le poids idéal théorique. Nous avons choisi de nous baser sur le poids réel en raison du mécanisme d'action de la néostigmine, qui agit selon la loi d'action de masse [1].

En ce qui concerne la durée d'injection, les recommandations de l'ANSM [16] ne sont pas respectées puisque la néostigmine a été dans 97% des cas, administrée en moins de trois minutes. Ce qui s'explique certainement par une diffusion faible de cette recommandation que seule l'ANSM met en avant. Nous pouvons penser que les professionnels dans leur pratique minimisent les effets délétères d'une injection trop rapide. En effet, la toxicité des médicaments administrés par voie IV est proportionnelle à la vitesse d'injection (plus elle est rapide, plus le risque de toxicité est grand) [23].

### 4.2.3. … et son association à l'atropine

Comme nous l'avons souligné dans la première partie de notre travail, la majorité des sources recommandent l'utilisation systématique d'atropine lors de l'administration de néostigmine afin de prévenir ses effets muscariniques.

Les résultats de notre étude montrent qu'elle n'est pas systématique au CHU de Poitiers (Tableau 2). En effet, 4 patients (6% de l'effectif) ont bénéficié d'une réversion pharmacologique des curares sans atropine. Ce résultat semble donc suivre la tendance actuelle qui vise à restreindre l'utilisation de l'atropine dans certains cas. Daccache et al en 2017 ont montré que, dans la majorité des cas une administration de néostigmine à demi-dose ne nécessite pas forcément un recours à l'atropine pour la réversion d'un bloc neuromusculaire peu profond [20]. Dans cette étude montrant que le recours à l'atropine n'est pas systématique, 64 patients avec un rapport T4/T1 compris entre 40 et 60% ont été antagonisés avec 20 µg/kg de néostigmine sans administration d'atropine en

première intention. 10 µg/kg d'atropine était administrée seulement lorsque la FC était ≤ à 40 bpm ou à la perte d'un rythme cardiaque sinusal. Ils ont montré, que pour 77% des cas l'utilisation d'atropine n'était pas nécessaire. Pour les patients ayant nécessité un recours à l'atropine, il s'agissait pour 20% des cas d'une FC ≤ à 40 bpm et pour 3% à la perte d'un rythme sinusal. Ce travail montre également qu'un patient sous traitement bradycardisant ou présentant une FC < 47 bpm 4 minutes après l'administration de néostigmine sont des éléments prédictifs de l'utilisation d'atropine.

Dans notre travail, au CHU de Poitiers, la non utilisation d'atropine n'entre pas dans le cadre de cet article, puisque 75% des cas de non utilisation d'atropine ont eu lieu alors que les patients avaient un rapport T4/T1 < 0,4. Ces pratiques ne semblent donc pas reposer sur les dernières publications scientifiques.

L'administration d'atropine avant la néostigmine comme le recommande le protocole institutionnel du CHU, n'est pas suivi car seulement 8% des antagonisations ont été réalisées en suivant la procédure (Tableau 5).

Toujours concernant le timing d'administration de l'atropine, les résultats obtenus montrent une utilisation en simultanée dans la majorité des cas, avec 56% des patients antagonisés. Cette pratique, même si elle ne fait pas partie du protocole institutionnel du CHU, est en accord avec les résultats d'un article qui recommande l'utilisation d'atropine avant la néostigmine ou au minimum simultanément [13]. Reste en suspens les raisons motivant les professionnels de l'anesthésie d'administrer la néostigmine en première intention dans 14% des cas. Néanmoins, aucune recommandation ne va dans ce sens actuellement. Nous sommes alors en droit de penser que cette pratique peut être liée à la pharmacocinétique des 2 molécules. En effet, l'atropine possède un délai d'action plus rapide que la néostigmine. Ce qui peut expliquer que les professionnels attendent que la néostigmine agisse avant d'administrer l'atropine pour contrer son effet muscarinique. Ainsi, ils pourraient éviter que l'augmentation de FC liée à l'atropine ne soit trop importante. Nous sommes en adéquation avec cette pratique puisqu'elle se pose comme une solution à notre problématique.

Aujourd'hui au regard de ces résultats, Il est nécessaire de préciser que les recommandations au sein de la littérature concernant le timing d'administration de l'atropine dans cadre de la réversion pharmacologique des curares par la néostigmine sont rares voire inexistantes. En effet, l'ensemble des documents s'accordent sur la nécessité d'utiliser de l'atropine lors de l'administration de néostigmine, mais ne précisent pas dans quel ordre les produits doivent ou ne doivent pas être administrés. Ce qui peut expliquer en grande partie la disparité des pratiques au CHU de Poitiers. La seule référence retrouvée, en dehors du protocole institutionnel du CHU, faisant état de ce type d'information date de 1969 [13], soit pratiquement 50 ans. Nous sommes donc en droit de nous questionner sur le fait qu'aucune autre étude plus récente traitant de ce sujet n'ait été retrouvée.

En ce qui concerne la dose d'atropine utilisée, avec en médiane 10,3 µg/Kg administrés nous constatons qu'elle est conforme aux dernières recommandations [1] et au protocole institutionnel. Ce résultat confirme une tendance visant à utiliser moins d'atropine qu'il y a une dizaine d'années lors des dernières recommandations de la SFAR [15].

### 4.3. FC en fonction du timing d'administration de la néostigmine et de l'atropine

L'intérêt majeur de prouver qu'une méthode préserve une plus grande stabilité de la FC réside dans le fait que la tachycardie peut être délétère. En effet, l'augmentation trop importante de la FC peut entrainer une diminution du débit cardiaque, le ventricule n'ayant plus le temps de se

remplir. De plus cette tachycardie va augmenter les besoins en oxygène du muscle cardiaque. Par conséquent, la survenue d'une tachycardie excessive et prolongée, même si elle est bien souvent sans conséquence, est un phénomène potentiellement dangereux augmentant le risque d'AVC et d'infarctus [24].

Lorsque nous comparons les différentes manières de procéder dans l'association de l'atropine à la néostigmine et leurs impacts sur la FC, une technique se distingue des 3 autres. En effet, l'administration d'atropine avant la néostigmine (G3) est la technique présentant le Δ de variation le plus important avec 48 bpm entre la FC la plus élevée et la FC la plus basse. Il s'agit d'une différence suffisamment importante pour constater que cette pratique est la moins adaptée pour limiter le plus possible les variations de FC. De plus, nous notons dans ce groupe une augmentation de la FC à T0 proche de la significativité (p=0,061) par rapport aux 3 autres groupes. Par conséquent, il nous est libre de penser que le fait de procéder ainsi n'a peut-être plus sa place au sein des blocs opératoires.

Dans le même temps, lorsque nous comparons les résultats obtenus dans le G4 aux 3 autres groupes, nous constatons que cette façon de procéder est possiblement celle permettant la plus grande stabilité de FC. En effet, elle présente le Δ de variation le plus faible avec 14 bpm. De plus, ce groupe est le seul dans lequel il n'y a aucune variation significative de FC par rapport à la FC de référence.

Concernant les 2 façons de procéder restantes, elles ne semblent pas présenter de risque majeur pour les patients et semblent par conséquent adaptées. Elles sont proches du résultat obtenu dans le G4 en ce qui concerne le Δ de variation, avec respectivement 18 et 22 bpm pour G1 et G2. Néanmoins, ces 2 groupes présentent une augmentation significative de FC par rapport à la FC de référence. Ainsi, ces 2 groupes présentent une stabilité de la FC inférieure au G4.

Les résultats montrent que les effets indésirables, telles que tachycardies ou bradycardies, ne sont pas significativement différents entre les groupes, avec un p=0,3766 pour les tachycardies et un p=0,7179 pour les bradycardies.

Malheureusement le manque d'apport de la littérature à ce sujet, ainsi que le faible effectif d'étude au sein de certains groupes et les disparités entre les groupes sont autant d'éléments qui ne nous permettent pas de nous positionner catégoriquement et de pouvoir apporter une réponse à notre questionnement de départ. Par conséquent, l'ensemble des résultats et leur analyse sont à prendre avec précaution.

## 4.4. Limites et biais

Les limites et les biais de cette étude sont :

**Une méthodologie perfectible**. Concernant la méthode utilisée, nous avons choisi pour répondre à nos objectifs, de réaliser en premier lieu un recueil de données version papier, rempli par les professionnels lors de chaque utilisation de néostigmine. Cette méthode a pour avantage sa facilité de mise en place, ainsi que la possibilité de récupérer dans notre cas, des informations bien précises comme l'heure d'administration de la néostigmine et de l'atropine, ou encore l'élément motivant les professionnels à procéder de cette manière. En second lieu, nous avons récupéré le reste des informations nécessaires à notre travail par une consultation des dossiers d'anesthésie sur le logiciel Diane©. L'objectif étant de ne pas soumettre un recueil de données chronophage pouvant décourager les professionnels à le remplir. D'autant plus que la réversion pharmacologique des curares est réalisée en fin d'intervention. C'est un moment délicat où toute l'attention des professionnels est requise.

Cependant, le nombre de retour a été inférieur à nos espérances avec seulement 69 documents remplis pour 63 patients intégrés à notre étude. En effet, il y a eu une utilisation de néostigmine à 597 reprises sur la période d'étude, pour le même secteur d'activité, [25]. Par conséquent notre travail n'intègre que 10% des patients ayant nécessité la réversion d'un bloc neuromusculaire avec la néostigmine. Le désintérêt pour le sujet d'étude, le manque de visibilité de celle-ci ou encore le manque de temps lors de l'utilisation de néostigmine peuvent expliquer un retour aussi faible de la part des répondants.

Nous aurions souhaité pouvoir inclure plus de patients à notre étude, afin d'apporter plus de puissance à celle-ci qui repose sur un trop faible échantillonnage compte tenu du nombre de patients antagonisés sur la même période au CHU de Poitiers.

De même, en raison de la méthodologie utilisée, les effectifs d'étude sont inégaux en fonction des groupes. Ce qui limite également le poids de notre étude.

**Poids réel vs poids théorique**. Pour réaliser le calcul des doses de néostigmine et d'atropine en µg/kg, nous nous sommes basés sur le poids réel par manque d'information au sein des recommandations concernant l'utilisation de la néostigmine. Par conséquent, il est possible que certains professionnels se soient basés sur le poids théorique pour calculer la dose de néostigmine et d'atropine à administrer. Ce qui peut expliquer en partie que dans certains cas les résultats obtenus soient inférieurs aux recommandations.

**Temps entre néostigmine et atropine**. La mesure de ce paramètre dans notre étude est imprécise, elle est issue des recueils de données dans lesquels les professionnels notaient le temps en heures et minutes au moment de l'administration de la néostigmine et de l'atropine. Nous obtenions ensuite la différence de temps en secondes entre la néostigmine et l'atropine en faisant le différentiel entre l'heure d'administration du premier et du second. Les écarts obtenus ne sont donc pas précis, ils servent juste à situer l'injection d'atropine par rapport à la néostigmine dans le temps. Il aurait été intéressant ici de pouvoir chronométrer les différences de temps entre les deux produits par une observation directe des pratiques. Mais cette technique aurait augmenté la charge de travail des équipes avec le risque de réduire encore plus le nombre d'inclusion dans l'étude.

# Conclusion

Les résultats obtenus dans cette étude concernant l'administration de néostigmine, lors de la réversion pharmacologique des blocs neuromusculaires, mettent en avant des pratiques qui respectent les recommandations institutionnelles ainsi que celles de la littérature dans la grande majorité des cas.

En revanche, l'évaluation de l'utilisation de l'atropine avec la néostigmine, montre que 20% des antagonisations sont non conformes dans notre travail. Dans ce domaine, nous avons noté une absence préjudiciable de recommandations récentes au sein de la littérature définissant l'ordre et le délai d'administration du couple néostigmine/atropine.

Il semble possible d'améliorer les pratiques au sein du CHU de Poitiers, dans le cadre de la réversion des blocs peu profond (T4/T1 ≥ 0,4) avec une dose moindre de néostigmine. En effet, malgré la présence de cette recommandation au sein du protocole institutionnel de réversion des blocs neuromusculaires, seulement 7 patients sur 19 en ont bénéficié. Ce constat est également valable pour l'atropine, même si pour cette dernière, sa non utilisation systématique dans le cadre d'un bloc peu profond n'est pas recommandée et repose sur une seule étude.

Cependant, les résultats obtenus lors de la comparaison des différentes méthodes d'administration de l'atropine avec la néostigmine, nous constatons une meilleure stabilité de la FC lorsqu'il n'y a pas administration d'atropine en première intention, avec un delta de variation de FC de seulement 14 bpm entre la maximale et la minimale. Cette méthode semble donc être la plus favorable à une stabilité de la FC lors de l'antagonisation des curares par la néostigmine. L'administration de l'atropine avant la néostigmine présente quant à elle un Δ de 48 bpm. Cette dernière est a priori la méthode là moins efficace sur la stabilité de la FC. Nous ne pouvons malheureusement pas affirmer que les résultats obtenus font offices de références, au vu des nombreuses limites de cette étude.

A ce jour, alors que la réversion pharmacologique par la néostigmine, qui est le quotidien des IADE(s), des MAR(s) et des internes d'anesthésie au bloc opératoire, présente autant de disparités dans l'administration de la néostigmine et de l'atropine, nous notons qu'il n'y a que peu de réponses apportées par la littérature. Il serait donc intéressant d'effectuer d'autres études avec une meilleure méthodologie, afin de pouvoir modifier et harmoniser les pratiques des professionnels pour une meilleure prise en charge des patients.

# Bibliographie

[1] Debaene B ; Comment j'utilise en pratique le monitorage de la curarisation ? ; MAPAR 2016 ; 433-43.

[2] Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P ; Enquête de pratique sur l'utilisation en France des curares chez l'adulte en anesthésie ; AFAR 2008 ; 27 :483-89.

[3] Donati F, Plaud B ; Curarisation, monitorage et décurarisation ; 53e congrès national d'anesthésie et de réanimation ; Conférence d'actualisation ; SFAR 2011.

[4] Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J ; Residual paralysis after emergence from anesthesia ; Anesthiology 2010 ; 112 :1013-22.

[5] Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lang JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobee DE ; Impact of Anesthesia Management Characteristics on Severe Morbidity and Mortality ; Anesthiology 2005 ; 102 : 257-68.

[6] HAS ; Commission de la transparence AMM Sugammadex ; 25 juillet 2008 ; consulté en septembre 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/bridion_-_ct-6014.pdf

[7] Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A ; Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults ; Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 14 ;8.

[8] Santos FNC, Braga AFA, Junqueira FEF, Bezerra RM, Almeida FF, Braga FSDS, Carvalho VH ; Use of neuromuscular blockers and neostigmine for general anesthesia and its association with neuraxial blockade; Medicine (Baltimore) 2017 Jun; 96(26):e7322.

[9] Requête Logiciel Diane© CHU de Poitiers ; Utilisation de néostigmine et de Sugammadex du 1er janvier au 31 décembre 2016 ; consulté le 15 septembre 2017.

[10] Tüfek A, Yildirim B, Tokgöz O, Karaman H, Celik F, Öngüc I ; Immediate cardiac arrest after neostigmine administration ; J Pak Med Assoc 2012 Jun ; 62(6) : 609-11.

[11] Bjerke RJ, Mangione MP, Asystole after intravenous neostigmine in a heart transplant recipient ; Can J Anaesth. 2001 Mar ; 48(3) : 305-7.

[12] Backman SB ; Anticholinesterase drugs and the transplanted heart ; Anesthiology 2008 May ; 108(5) : 965.

[13] Hannington-Kiff J.G ; Timing of Atropine and Neostigmine in the Reversal of Muscle Relaxants ; British Medical Journal 1969 ; 418-20.

[14] Plaud B, Meistelman C, Debaene B ; Place des antagonistes pharmacologiques en anesthésie : flumazénil, nalaxone, inhibiteur des cholinestérases et sugammadex ; Elesevier Masson ; 2009.

[15] Conférence de consensus recommandations du jury ; Texte court Indication de la curarisation en anesthésie ; AFAR 2000 ; 19 : fi 34-7.

[16] Résumé des caractéristiques du produit (néostigmine) ; ANSM ; Mis à jour le : 27/02/2013 ; consulté le 27/09/2017.
http://agence-prd.ansm.fr/php/ecodex/rcpR0219235.htm

[17] Fuchs Buder T, Meistelman C, † Alla F, ‡ Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F ; Antagonism of Low Degrees of Atracurium-induced Neuromuscular Blockade ; Anesthiology 2010 ; 112 :34-40.

[18] Nahon M ; Atropine ; mai 2004 ; consulté en septembre 2017.
http://www.urgences-serveur.fr/atropine,223.html

[19] Résumé des caractéristiques du produit (Sulfate d'Atropine) ; ANSM ; Mis à jour le : 12/01/2016 ; consulté en septembre 2017.
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273794.htm

[20] Daccache G, Monthé-Sagan K, Yousfi Y, Pegoix M, Gérard J.L ; Faut-il associer systématiquement l'atropine à la prostigmine pour la réversion d'un bloc neuromusculaire peu profond ? ; Le praticien en anesthésie réanimatio ; Vol 21 N°1 HS : p.12-13 ; décembre 2017.

[21] Requête logiciel Diane© CHU de Poitiers ; Utilisation atracurium et rocuronium sur l'année 2017 ; consulté en juin 2018.

[22] Raft J, Munagamage G, Harter V, Meistelman C ; Évaluation de l'évolution des pratiques de décurarisation depuis l'introduction du sugammadex ; AFAR ; volume 33, supplément 2 : p. A102 ; septembre 2014.

[23] HAS ; Fiche 7. Administration des formes injectables ; consulté en juin 2018.
https://www.has-sante.fr/guide/SITE/documents/Guide/METTRE_EN_OEUVRE_FICHE7.pdf

[24] Information Médicale ; Tachycardie ; Lavoisier ; septembre 2006 ; consulté en juin 2018.
http://www.informationhospitaliere.com/dico-408-tachycardie.html

[25] Requête Logiciel Diane© CHU de Poitiers ; Utilisation de néostigmine du 15 octobre au 30 janvier 2018 ; consulté en février 2018.

# Annexes

## Table des matières

**Annexe 1** ..... **I**

**Annexe 2** ..... **IV**

**Annexe 3** ..... **V**

# Annexe 1

| | | |
|---|---|---|
| CHU de Poitiers 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,<br>Date et signature : le 05/12/2014<br>Signé | **Jean-Matthias CHARRIERE**, PH, Anesthésie,<br>Date et signature :<br>Signé<br><br>**Amélie POINTEAU**, Ingénieur Qualité, Direction Usagers Risques Qualité,<br>Date et signature : le 23/12/2014<br>Signé | **Pr Bertrand DEBAENE**, Chef de service, Anesthésie,<br>Date et signature : le 17/12/2014<br>Signé<br><br>**Martine IMBERT**, Coordonnateur général des soins,<br>Date et signature : le 22/12/2014<br>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 2

**Utilisation de l'Atropine lors de l'antagonisation des curares avec la Néostigmine.**

Travail réalisé par Matthieu Clergeau (EIADE CHU de Poitiers) dans le cadre du mémoire professionnel de la formation IADE, sous la direction du Dr DRILLEAU Rémi.

**Merci pour le temps que vous consacrez à mon mémoire.**

| | |
|---|---|
| **Étiquette patient SVP** | |

*Avant antagonisation :*

**Nombres de réponses obtenues au TOF : .....**

**Rapport T4/T1 (en %) : .....**

*Néostigmine :*

**Heure d'injection : .... H ....**

**Durée injection : ☐ En moins de 3 min ☐ En 3 min ou plus**

*Atropine :*

**☐ Oui ☐ Non Heure d'injection .... H ....**

**Pourquoi** (LA raison ayant motivée votre action) :

- ☐ **Patient tachycarde**
- ☐ **Patient bradycarde**
- ☐ **Patient coronarien**
- ☐ **Pratiques habituelle**
- ☐ **Respect des recommandations**
- ☐ **Allergie**
- ☐ **Glaucome à angle fermé**
- ☐ **Asthme/BPCO**
- ☐ **Autre : .....**

**Merci, je passe récupérer les questionnaires en salle au plus vite.**

merci

**Matthieu C.**

## Annexe 3

Bonjour Monsieur Clergeau,
Suite à nos derniers échanges, et votre validation de mes dernières remarques contenues dans nos messages du 11/4,

j'ai le plaisir de vous confirmer l'inscription au registre des traitements CNIL du CHU de Poitiers à compter de ce jour 2/5/2018 des traitements suivants :

- Traitement de données pour évaluation des pratiques professionnelles sur l'utilisation de la néostigmine et de son association à l'atropine au sein des blocs opératoires.
- Numéro d'inscription au registre : CHU86-R2018-05-02

J'ai retenu la dernière version échangée ensemble des dossiers de collecte des informations ci-jointe.

Je vous remercie vivement de votre collaboration, reste à votre disposition pour toute modification de ce traitement, et pour tout sujet sur lequel vous souhaiteriez me consulter.

Cordialement,

Jean-Jacques Sallaberry

Adjoint au DSI - Responsable du Système d'Information
Correspondant Informatique et Libertés
Direction du Système d'Information et du Dossier Patient
Bâtiment AGORA Directions – RDC – Bureau 34
2 Rue de la Milétrie – CS 90577
86021 POITIERS Cedex
Tél : 05 49 44 40 39 – Fax : 05 49 44 44 02
Mail : jean-jacques.sallaberry@chu-poitiers.fr

**UE 7 - MEMOIRE PROFESSIONNEL**

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

2016-2018

# Evaluation des pratiques professionnelles sur l'utilisation de la néostigmine et son association à l'atropine au sein du CHU de Poitiers.


**Introduction**

En anesthésie la réversion pharmacologique des curares a pour but d'améliorer les conditions de sécurité de prise en charge post opératoire des patients. En France la néostigmine est le seul inhibiteur des cholinestérases disponible pour antagoniser les curares, mais celle-ci peut avoir des effets secondaires non négligeables nécessitant une administration conjointe d'atropine. Différentes sources au sein de la littérature et un protocole institutionnel au CHU de Poitiers définissent et encadrent leurs utilisations.

**Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les pratiques professionnelles au sein des blocs opératoires du CHU de Poitiers concernant l'utilisation de la néostigmine en association à l'atropine, dans le cadre de la réversion d'un bloc neuromusculaire induit par un curare non dépolarisant.

**Matériel et Méthode**

Cette étude a été réalisée au CHU de Poitiers, du 15 octobre 2017 au 30 janvier 2018. Lors de la réversion d'un bloc neuromusculaire, les doses de néostigmine et d'atropine étaient recueillies, ainsi que la durée et le délai d'injection entre les deux. Les complications de type bradycardie, tachycardie et bronchospasme, étaient également recherchées. La population a ensuite été répartie en 4 groupes en fonction du timing d'injection de l'atropine par rapport à la néostigmine (G1 à G4). Les différentes manières d'associer l'atropine à la néostigmine ont été comparées afin d'évaluer si une méthode d'administration permettait de réduire les fluctuations du rythme cardiaque et des effets indésirables.

**Résultats**

63 patients ont été inclus dans cette étude. L'utilisation de la néostigmine ainsi que sa posologie et celle d'atropine étaient conformes aux recommandations avec respectivement 38,9 et 10,3 µg/Kg. Cependant dans 20% des cas, la méthode d'administration de l'atropine va à l'encontre du protocole institutionnel et de la littérature. L'utilisation de la néostigmine sans atropine en première intention (G4) semble pourtant être la méthode permettant la plus grande stabilité de la fréquence cardiaque (FC) avec un Δ de variation de 14 battements par minute, contre 18,22 et 48 pour les groupes 1,2 et 3. La survenue de tachycardies et de bradycardies n'est pas significativement différente entre les groupes. Cependant cette étude comporte de nombreuses limites et notamment un faible effectif rendant ces conclusions difficiles.

**Conclusion**

Même si l'utilisation de la néostigmine au CHU de Poitiers est en accord avec les recommandations, ce n'est pas le cas pour l'atropine. Il serait intéressant de mener d'autres études sur le timing d'administration de l'atropine avec de nouvelles recommandations permettant une meilleure harmonisation des pratiques et une meilleure prise en charge des patients.


**Mots clés :** Réversion pharmacologique des curares ; Néostigmine ; Atropine ; Fréquence cardiaque ; Variations ; Effets indésirables.

**Auteur :** CLERGEAU Matthieu

**Directeur de mémoire :** Dr DRILLEAU Rémi et Mr PANHALLEUX Rémy

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

**PROFESSIONAL DISSERTATION**

To obtain the National Diploma in Anaesthetic Nursing

2016-2018

# Evaluation of professional practices on the use of neostigmine and its association with atropine at the University Hospital of Poitiers.


**Introduction**

In anesthesia the pharmacological reversion of curares aims to improve the safety conditions of postoperative management of patients. In France, neostigmine is the only cholinesterase inhibitor available to antagonize muscle relaxants, but it may have significant side effects requiring joint administration of atropine. Different sources in the literature and an institutional protocol at the University Hospital of Poitiers define and guide its use and its association with atropine.

**Objectives of the study**

The main objective of this study is to evaluate the professional practices in place at the University Hospital of Poitiers regarding the use of neostigmine in combination with atropine, in the framework of the reversion of a neuromuscular block induced by non-depolarizing curare.

**Material and method**

This study was performed at the University Hospital of Poitiers, from October 15, 2017 to January 30, 2018. During the reversion of a neuromuscular block, doses of neostigmine and atropine were collected, as well as the duration and the time of injection for each of them. Complications such as bradycardia, tachycardia and bronchospasm were also investigated. The population was then divided into 4 groups according to the timing of injection of atropine versus neostigmine (G1 to G4). The different ways of associating Atropine with neostigmine were compared in order to evaluate whether a method of administration can reduce heartbeat fluctuations and adverse effects.

**Results**

63 patients participated in this study. The use of neostigmine, its dosage and that of atropine were consistent with the recommended dose of 38.9 and 10.3 µg / kg, respectively. However, in 20% of cases, the method of administration of atropine does not agree with the institutional protocol and literature. The use of neostigmine without first-line atropine (G4) seems to provide the greatest stability of the heart rate (HR) with a variation Δ of 14 beats per minute, compared with 18, 22 and 48 for groups 1,2 and 3. The occurrence of tachycardias and bradycardias was not significantly different among the groups. However, this study has various limitations, in particular a small data set that does not guarantee accurate conclusions.

**Conclusion**

Although the use of neostigmine at the University Hospital of Poitiers is consistent with the recommendations, this is not the case for atropine. It would be interesting to conduct further studies on the timing of atropine administration with new recommendations for better harmonization of practices and patient care.


**Keywords:** Pharmacological reversion of curares; Néostigmine; Atropine; Heart rate; Variations; Adverse effects.

**Author:** CLERGEAU Matthieu

**Supervisor:** Dr DRILLEAU Rémi et Mr PANHALLEUX Rémy