

Sugammadex et rocuronium dans le bloc neuromusculaire chez des patients avec insuffisance rénale sévère

Date de l'évaluation : juin 2024

Généralités

La réflexion est suscitée suite à la publication d'une étude par Oh et collègues (2024) comparant les blocs neuromusculaires avec cisatracurium réversés par la néostigmine vs les blocs par rocuronium réversés par le sugammadex. Ceci se base sur une étude randomisée contrôlée comparant ces deux options chez 49 patients en insuffisance rénale sévère (GFR < 30 mL/min) subissant différents types d'interventions chirurgicales de durée de 2 heures à 2 heures et demie. Le critère principal d'évaluation était le temps entre l'administration du produit de réversion et la récupération complète de la fonction neuromusculaire (Train of four ratio, TOFR > 90%). Le sugammadex permettait une récupération de la fonction neuromusculaire en moyenne en 3.5 minutes vs 14.8 minutes avec la néostigmine, une différence statistiquement significative ($p < 0.001$). Les autres critères montraient un certain avantage du sugammadex sur la néostigmine comme, par exemple, le temps jusqu'à l'extubation (5 minutes vs 11 minutes), mais ces différences n'atteignaient pas le niveau de significativité statistique à 5%. Les mesures de pression artérielle et de rythme cardiaque apparaissaient superposables entre les deux bras de traitement et aucun effet indésirable n'a été rapporté dans l'étude. Sur le plan de la pratique de l'anesthésie, ces résultats apparaissent donc favorables, néanmoins sur le plan de la sécurité pharmacologique, ils ne permettent pas de conclure définitivement.

Le sugammadex est une cyclodextrine modifiée qui peut encapsuler les produits bloquants neuromusculaires comme le rocuronium. Cette encapsulation va contribuer à capturer le neurobloqueur et à libérer peu à peu les jonctions neuromusculaires. Le complexe entre le sugammadex et le neurobloqueur est hydrophile et va être éliminé par le rein. Une insuffisance rénale va donc diminuer la capacité d'élimination du complexe et pourrait éventuellement perturber la réversion du blocage neuromusculaire en fin d'anesthésie, c'est pourquoi l'administration du sugammadex est actuellement non-recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère avec GFR < 30 mL/min.

La littérature sur l'administration de sugammadex en cas d'insuffisance rénale est assez limitée. Une méta-analyse incluant 9 études (études cas-témoin, études rétrospectives ou essais cliniques randomisés) a amené les conclusions suivantes (Kim et al 2021) : les mesures de temps de récupération de la fonction neuro-musculaire (TOFR à 90%, 80% ou 70%) ont en effet montré un allongement statistiquement significatif chez les insuffisants rénaux par rapport aux sujets à fonction rénale conservée. Dans cette revue, seules trois études ont été analysées quantitativement (nombre de patients $n=77$) et pour les trois temps de récupération (TOFR), les différences de temps étaient toutes (variant de 0.89 à 1.14 minutes) plus courtes dans les groupes de sujets avec fonction rénale conservée comparé aux patients insuffisants rénaux, et ce, de manière statistiquement significative. De la même manière, pour les deux études, où ces données étaient disponibles, les concentrations de rocuronium 12 h après injection de sugammadex et les concentrations de sugammadex 6 h après injection de sugammadex étaient statistiquement significativement supérieures chez les patients en insuffisance rénale. Il faut noter qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'incidence de la récurrence du bloc neuro-musculaire ou dans le temps de récupération sur un TOFR 90% entre les groupes à fonction rénale normale ou à fonction

rénale insuffisante. Des variations de pressions artérielles considérées comme non-significatives ont été observées dans les deux groupes de patients et aucune désaturation ou événement suggérant une récupération inadéquate de la fonction neuromusculaire n'est apparue dans les deux groupes. Pour les études rétrospectives (n=476), le risque de bloc neuro-musculaire résiduel après sugammadex était considéré comme insignifiant. Les auteurs concluent que le sugammadex reverse le bloc neuromusculaire induit par le rocuronium de manière « efficace et sûre » chez les patients avec insuffisance rénale sévère, mais qu'une confirmation par d'autres études s'impose vu le nombre limité de patients (total n=553) inclus dans la revue.

Sur le plan pharmacocinétique, l'information professionnelle (extraite de compendium.ch) montre une diminution de la clairance du sugammadex avec la sévérité de l'insuffisance rénale et une prolongation de sa demi-vie d'élimination (voir Tableau en annexe).

Une étude clinique a comparé la pharmacocinétique entre des patients (n=35) en insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min) et des patients à fonction rénale normale (n=32) après administration de sugammadex 4 mg/kg pour réversion de bloc neuromusculaire par rocuronium (Panhuizen et al 2015). Le temps médian pour la restauration du TOFR était de 3.1 min chez les patients insuffisants rénaux vs 1.9 min chez les sujets normaux. Le rocuronium était éliminé moins vite chez les patients en insuffisance rénale comparé au normaux (voir les concentrations dans la Figure ci-dessous). Sur le plan de la sécurité, on n'observait pas de différence de fréquence ou de sévérité des événements indésirables entre les deux groupes traités.

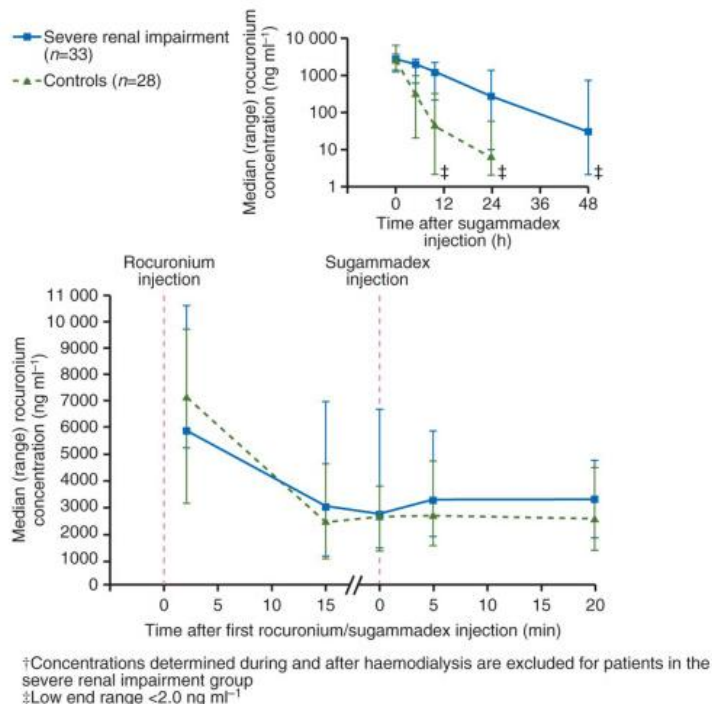


Figure : concentrations de rocuronium chez des patients en insuffisance rénale sévère (courbe bleue) ou normaux (courbe verte) (Panhuizen et al 2015).

Dans une autre étude PK publiée par Staals et al (2010), il est conclu que l'insuffisance rénale aurait plus d'impact sur les concentrations de sugammadex que sur celles du rocuronium et qu'une élimination

extrarénale du rocuronium a lieu. Les difficultés à mesurer le rocuronium libre de la forme complexée rendent néanmoins difficile une conclusion plus précise quant à un réel impact clinique de cette observation.

Sur le plan de la sécurité médicamenteuse, Oh et Lim (2023) ont publié une revue narrative du sugammadex dans les insuffisances rénales terminales. Dans les études prospectives (incluant deux études cas-témoins prospectives et un essai de phase 1) portant sur un total de 112 patients en insuffisance rénale sévère, seul un cas d'événement indésirable (céphalée, étourdissement, réaction au site d'injection, paresthésie orale) a été attribué au sugammadex. Il n'y a pas eu d'objectivation de persistance ou de récurrence de bloc neuromusculaire. Dans deux études rétrospectives sur un suivi post-chirurgical à court terme, totalisant 377 patients en insuffisance rénale, on n'a pas rapporté d'événement indésirable attribué au sugammadex. Dans une étude de suivi de 797 patients en insuffisance rénale sévère traités avec sugammadex vs 797 patients non-traité par suggammadex, il n'y avait pas de différence de mortalité à 30 jours ou à un an entre les deux groupes.

Conclusion

Le sugammadex a été utilisé, comme rapporté dans la littérature à ce jour, de façon convaincante pour réverser le bloc neuro-musculaire pas rocuronium chez des patients en insuffisance rénale sévère; on constate que la réversion du bloc prend plus de temps chez les patients en insuffisance rénale sévère par rapport au sujets sans insuffisance rénale bien que ceci ne porte pas à conséquence clinique.

La littérature ne comporte que peu d'études testant le sugammadex chez des patients en insuffisance rénale sévère, généralement des études rétrospectives et/ou non-controlées, et la somme des patients en insuffisance rénale sévère dans les cohortes publiées ne dépasse guère les 1'500 patients actuellement. Les conclusions sur le plan de la sécurité dans ces études sont certes rassurantes et jusqu'à présent, on n'a pas noté un risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients en insuffisance rénale sévère, ni de persistance ou de récurrence de bloc neuromusculaire. Néanmoins, les données de pharmacocinétiques suggèrent une exposition prolongée au suggamadex et au rocuronium dans l'insuffisance rénale sévère.

Basé sur la « règle de trois », des effets indésirables spécifiques aux patients insuffisants rénaux et dus à l'administration de sugammadex-rocuronium, encore inobservés, pourraient arriver mais ce avec une fréquence « occasionnelle à rare » dont l'intervalle de confiance à 95% irait de 0.000 à 0.002.

L'information professionnelle suisse, européenne ou US ne contre-indique pas formellement l'usage de sugammadex dans l'insuffisance rénale sévère. Elle ne la recommande pas, du fait du manque d'information de sécurité chez ces patients et des données indiquant une exposition prolongée au produit.

Références :

Kim YS, Lim BG, Won YJ, Oh SK, Oh JS, Cho SA. Efficacy and Safety of Sugammadex for the Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 17;57(11):1259. doi: 10.3390/medicina57111259

Oh MW, Mohapatra SG, Pak T, Hermawan A, Chen CA, Thota B, Chen J, Siu E, Park J, Moon TS. MWSugammadex Versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade in Patients With Severe Renal Impairment: A Randomized, Double-Blinded Study. *Anesth Analg*. 2024 May 1;138(5):1043-1051. doi: 10.1213/ANE.0000000000006807

Oh SK, Lim BG. Sugammadex administration in patients with end-stage renal disease: a narrative review with recommendations. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2023 Jan;18(1):11-20. doi: 10.17085/apm.22259.

Panhuizen IF, Gold SJA, Buerkle C, Snoeck MMJ, Harper NJN et al Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex 4 mg kg⁻¹ for reversal of deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth*. 2015 May;114(5):777-84. doi: 10.1093/bja/aet586.

Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA et al Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study *Br J Anaesth*. 2010 Jan;104(1):31-9. doi: 10.1093/bja/aep340

<i>Caractéristiques des patients sélectionnées</i>				<i>Paramètres pharmacocinétiques moyens attendus (CV*%)</i>		
Données démographiques	Fonction rénale clairance de la créatinine [ml/min]			Clairance [ml/min]	Volume de distribution à l'état d'équilibre [l]	Demi-vie d'élimination [h]
Adultes 40 ans 75 kg	Normale		100	84 (24)	13	2 (22)
	Insuffisance rénale	Légère	50	47 (25)	14	4 (22)
		Modérée	30	28 (24)	14	7 (23)
		Sévère	10	8 (25)	15	24 (25)
Sujets âgés 75 ans 75 kg	Normale		80	70 (24)	13	3 (21)
	Insuffisance rénale	Légère	50	46 (25)	14	4 (23)
		Modérée	30	28 (25)	14	7 (23)
		Sévère	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescents 15 ans 56 kg	Normale		95	72 (25)	10	2 (21)
	Insuffisance rénale	Légère	48	40 (24)	11	4 (23)
		Modérée	29	24 (24)	11	6 (24)
		Sévère	10	7 (25)	11	22 (25)
Enfants d'âge moyen 9 ans 29 kg	Normale		60	40 (24)	5	2 (22)
	Insuffisance rénale	Légère	30	21 (24)	6	4 (22)
		Modérée	18	12 (25)	6	7 (24)
		Sévère	6	3 (26)	6	25 (25)

<i>Caractéristiques des patients sélectionnées</i>				<i>Paramètres pharmacocinétiques moyens attendus (CV*%)</i>		
Données démographiques	Fonction rénale clairance de la créatinine [ml/min]			Clairance [ml/min]	Volume de distribution à l'état d'équilibre [l]	Demi-vie d'élimination [h]
Petits enfants	Normale		39	24 (25)	3	2 (22)
4 ans	Insuffisance rénale	Légère	19	11 (25)	3	4 (23)
16 kg		Modérée	12	6 (25)	3	7 (24)
		Sévère	4	2 (25)	3	28 (26)

* CV=coefficient de variation