

CURARISATION RESIDUELLE

Claude Meistelman, Thomas Fuchs-Buder

Service d'Anesthésie réanimation, Hôpital de Brabois, CHU de Nancy, France

Introduction :

La curarisation résiduelle est une complication de la curarisation plus fréquente que ne l'estime la majorité des anesthésistes français. Bien que reconnue de longue date, ce n'est qu'au cours de ces dernières années que ses mécanismes et son incidence exacte ont été explicités. Il serait cependant réducteur de penser que seuls les curares ont des effets résiduels sur les voies aériennes supérieures. Certaines études ayant démontré récemment que les morphiniques ou les agents anesthésiques, qu'ils soient intraveineux ou halogénés, avaient à de faibles concentrations, des effets sur les voies aériennes supérieures et plus particulièrement le pharynx¹. Ces faits expliquent pourquoi la majorité des complications anesthésiques ne surviennent pas à l'induction de l'anesthésie mais bien au contraire en phase de réveil².

Mécanismes de la curarisation résiduelle

Les études initiales avaient apporté des preuves indirectes de la grande sensibilité des muscles des voies aériennes supérieures aux curares. Une faible dose de pancuronium (20 µg/kg) induisait une paralysie plus intense du masséter que de muscles périphériques comme l'adducteur du pouce. De même, l'administration d'une faible dose de vécuronium (10 µg/kg) ou d'atracurium (50 µg/kg) induisait une paralysie significative des muscles de la base de la langue impliqués dans la déglutition, alors que les muscles périphériques n'étaient pas paralysés³. Des études récentes se sont intéressées aux effets des faibles niveaux de curarisation sur les muscles pharyngés et le sphincter oesophagien supérieur. Elles ont confirmé que ces muscles pouvaient être partiellement paralysés alors que l'adducteur du pouce était quasiment complètement décurarisé. Quand le train de quatre est inférieur à 90 %, le réflexe de déglutition est perturbé avec des troubles de la coordination de ces muscles entraînant une inhalation laryngée du produit de contraste chez près de 50 % des sujets étudiés. Le sphincter oesophagien supérieur ne semble retrouver toutes ses capacités que pour une valeur de train de quatre égal ou supérieur à 90 %^{4;5}. L'activité des muscles supra-hyoïdiens impliqués dans le maintien de la perméabilité des voies aériennes supérieures est également perturbée pour de très faibles niveaux de curarisation, le retour à la normale ne se faisant que pour des valeurs de train de quatre supérieures à 80 %.

Il a été également démontré que pour de faibles niveaux de curarisation (train de quatre compris entre 70 et 90 %), la réponse ventilatoire à l'hypoxie, mais pas à l'hypercapnie, pouvait être perturbée, ce qui peut sembler surprenant. Les curares non dépolarisants ne passant pas la barrière hémato-encéphalique. La dépression de la réponse ventilatoire à l'hypoxie s'explique par l'action des curares directement au niveau des récepteurs cholinergiques nicotiques du glomus carotidien⁶.

Conséquences de la curarisation résiduelle

Les conséquences immédiates d'une curarisation résiduelle sont donc l'impossibilité éventuelle de s'adapter à une hypoxie en salle de réveil ainsi qu'une dysfonction des muscles des voies aériennes supérieures pouvant entraîner des apnées de type obstructives ou causer une inhalation par dysfonctionnement pharyngo-laryngé.

Une étude prospective et randomisée a pu démontrer une augmentation de fréquence des complications respiratoires post-opératoires en cas de curarisation résiduelle. Les patients qui avaient reçu du pancuronium et présentaient un train de quatre inférieur à 70 % à l'arrivée en salle de réveil étaient à risque accru de complications pulmonaires post-opératoires. La fréquence d'atteintes respiratoires passait de 4,8 % dans le groupe de patients ayant un rapport T4/T1 supérieur à 0,7, à 16,9 % dans le groupe dont le rapport T4/T1 était inférieur à 0,7 à l'arrivée en salle de réveil ⁷. Ses résultats n'étaient pas retrouvés chez les patients qui avaient reçu un curare de durée d'action intermédiaire (vécuronium, atracurium) probablement en raison d'une décurarisation plus rapide.

Incidence de la curarisation résiduelle

Pendant de nombreuses années, il a été considéré qu'un train de quatre supérieur à 70 % mettait à l'abri d'une curarisation résiduelle car il avait été démontré, chez le volontaire, que le retour à la normale du volume courant et de la ventilation minute était obtenu pour cette valeur de train de quatre. Quasiment toutes les études épidémiologiques sur la curarisation résiduelle ont été réalisées en considérant un rapport T4/T1 à 70 % comme le retour à la normale.

La première étude, réalisée au Danemark, avait inclus 72 patients qui avaient reçu un curare de longue durée d'action (d-tubocurarine, pancuronium). Bien que 67 d'entre eux aient reçu de la néostigmine en fin d'intervention, 30 (42 %) présentaient à l'arrivée en salle de réveil un train de quatre inférieur à 70 % ⁸. Des fréquences comparables ont été observées en Europe, au Canada ou en Australie avec les curares de longue durée d'action. Le développement et l'utilisation des curares de durée d'action intermédiaire (atracurium, vécuronium, rocuronium, cisatracurium) se sont accompagnés d'une baisse de la curarisation résiduelle dont la fréquence reste comprise entre 5 et 10 % dans les pays scandinaves et anglo-saxons ⁹ où il existe une tradition des recours large à l'antagonisation en fin d'intervention. Même avec le mivacurium (agent de courte durée d'action) la fréquence de la curarisation résiduelle est d'environ 15 % ¹⁰.

En France, le recours au monitoring de la curarisation et surtout à l'antagonisation du bloc en fin d'intervention n'est que peu répandu. Il a été récemment démontré par Baillard que 42 % des patients sans antécédents, ayant reçu un curare de durée d'action intermédiaire, présentaient un train de quatre inférieur à 70 % à l'arrivée en salle de réveil. Plus alarmant était le fait que 33 % des patients arrivant extubés en salle de réveil avait un train de quatre inférieur à 70 %. Le principal mérite de cet article est de démontrer qu'en l'absence de monitoring et de recours à l'antagonisation, près d'un patient sur deux, ce qui est tout à fait inacceptable, va présenter des signes de curarisation résiduelle en salle de réveil avec le risque respiratoire qui en découle ¹¹.

Si un train de quatre égal ou supérieur à 70 % a été longtemps considéré comme le critère de décurarisation, les études récentes confirment toutes qu'il faut obtenir un train de quatre égal à au moins 90 % pour éviter une dépression respiratoire liée à la curarisation résiduelle. L'obtention d'un rapport T4/T1 au moins égal à 90 % met à l'abri d'une paralysie résiduelle des muscles pharyngo-laryngés impliqués dans le maintien de la perméabilité et de la protection des voies aériennes supérieures ainsi que dans le mécanisme de la déglutition. Kopman a mis en évidence, chez le volontaire, que des signes de curarisation résiduelle étaient présents chez certains patients ayant un rapport T4/T1 de 90 % et que ces signes ne disparaissaient que quand que le train de quatre atteignait 90 % ¹². Tous ces éléments renforcent donc l'hypothèse qu'un patient ne peut être considéré comme totalement décurarisé tant que le rapport T4/T1 n'atteint pas 90 %.

Estimation de la curarisation résiduelle

Il n'existe pas de test clinique simple ou de monitoring simple permettant de mettre en évidence une curarisation résiduelle modérée.

Les tests cliniques ne permettent de diagnostiquer que les curarisations majeures et à condition que le patient soit conscient et coopérant. De plus, il existe une variabilité importante de la valeur de train de quatre lors de la récupération de certains signes cliniques comme le head-lift test, ce qui le rend peu utilisable en pratique courante. Le test clinique le plus sensible reste l'impossibilité d'enlever un abaisse langue coincé entre les dents du patient mais il reste de réalisation difficile en salle de réveil¹². L'existence d'une diplopie en salle de réveil est un bon signe de curarisation résiduelle.

En phase de décurarisation, seul le muscle adducteur du pouce peut être utilisé pour des raisons vues précédemment. L'estimation visuelle ou tactile de la fatigue musculaire après stimulation par train de quatre ne permet pas de détecter une curarisation résiduelle quand le rapport T4/T1 dépasse 40 %, même pour un anesthésiste expérimenté. Contrairement aux idées reçues, le téтанos 50 Hz pendant 5 secondes n'est pas un test plus sensible. Le téтанos 100 Hz est plus sensible en détectant la fatigue jusqu'à un niveau équivalent à un rapport T4/T1 aux environs de 85 %, mais il peut être douloureux et expose à la facilitation post-tétanique. Le DBS (double-burst stimulation) est un test plus sensible que le train de quatre. Il permet de détecter une curarisation résiduelle jusqu'à un niveau correspondant à un rapport T4/T1 d'environ 60 %, ce qui est un progrès par rapport au simple train de quatre. Il est clair que la sensibilité de l'estimation visuelle ou tactile est insuffisante pour détecter les plus faibles niveaux de curarisation résiduelle, y compris en utilisant le DBS.

Seul le monitoring instrumental, en quantifiant avec précision le rapport T4/T1, permet d'objectiver les curarisations résiduelles les plus discrètes. Il n'a pas été employé pendant de nombreuses années en raison du peu de moniteurs intégrés et de leur complexité d'utilisation. Le développement des techniques basées sur l'accélérographie a permis l'apparition de capteurs piézo-électriques d'installation rapide et aisée sur la deuxième phalange du pouce pour mesurer l'activité musculaire de l'adducteur du pouce. L'installation du capteur sur le pouce est rapide mais nécessite une certaine minutie lors de la fixation de la main afin d'obtenir des résultats reproductibles. En permettant la quantification précise du rapport T4/T1, l'accélérographie permet de diminuer la fréquence de la curarisation résiduelle¹³ en détectant avec précision, en fin d'intervention ou en salle de réveil, les patients ayant un rapport T4/T1 inférieur à 90 %. Le monitoring instrumental est la seule méthode permettant d'exclure avec certitude une curarisation résiduelle. La valeur prédictive négative, c'est-à-dire la probabilité qu'il n'y ait pas de curarisation résiduelle en cas de test considéré comme normal, est de 47 % pour l'accéléromyographie, 29 % pour le DBS et 38 % pour le téтанos 100 Hz, ce qui confirme l'intérêt des tests instrumentaux^{14,15}.

Traitement de la curarisation résiduelle

Des mesures simples permettent, en dehors de toute antagonisation en fin d'intervention, de diminuer la fréquence de la curarisation résiduelle en salle de réveil. L'abandon du pancuronium permet de diminuer par environ 3 à 4 la fréquence de la curarisation résiduelle. De même, le recours au monitoring per-opératoire de la curarisation par train de quatre permet une meilleure adaptation posologique et une division par trois de la fréquence des patients ayant un rapport T4/T1 inférieur à 70 % à l'arrivée en salle de réveil¹⁶.

Le traitement habituel de la curarisation résiduelle est préventif et repose sur l'utilisation large des anticholinestérasiques. Comme l'a montré l'étude de Baillard et al., le monitoring peropératoire de la curarisation est le facteur prédictif indépendant le plus important incitant à l'utilisation des antagonistes tel que la néostigmine. En améliorant l'acceptation du

monitorage de la curarisation, ces auteurs ont pu observer une augmentation significative de l'utilisation de la néostigmine et ont pu ainsi réduire l'incidence de la curarisation résiduelle postopératoire de plus de 60 % à moins de 5 % en quelques années ¹⁷. L'utilisation de néostigmine doit respecter un certain nombre de règles de sécurité. Elle doit être injectée à la dose de 40 µg/kg systématiquement en association avec l'atropine (15 µg/kg) afin de prévenir la survenue d'effets muscariniques dont la bradycardie. La néostigmine agit, selon la loi d'action de masse, en augmentant la quantité d'acétylcholine disponible au niveau de la jonction neuromusculaire, ce qui permet le déplacement des molécules de curare encore fixées sur les récepteurs de la jonction neuromusculaire. La néostigmine, comme les autres anticholinestérasiques, ne peut en aucun cas lever un bloc profond, son rôle est d'accélérer la vitesse de décurarisation. La néostigmine ne doit être administrée qu'après le début de la décurarisation afin d'éviter tout phénomène de recurarisation ultérieure. Lors de l'utilisation des curares de durée d'action intermédiaire (atracurium, vécuronium, rocuronium, cisatracurium) il faut avoir quatre réponses visuelles ou tactiles de l'adducteur du pouce après stimulation par train de quatre pour administrer la néostigmine. Le délai d'obtention d'une décurarisation complète dépend du niveau de bloc lors de l'injection de néostigmine, mais il est généralement compris entre 10 et 15 minutes. Il est fortement recommandé de confirmer cette décurarisation par les tests décrits précédemment. En l'absence de stimulateur de nerf, il ne faut pas antagoniser le patient tant qu'une activité musculaire spontanée n'est pas clairement détectée. L'augmentation de la posologie de néostigmine jusqu'à 70-80 µg/kg n'a pas d'indication, l'antagonisation peut même être de moindre efficacité ¹⁸ en raison des effets propres de la néostigmine sur la jonction neuromusculaire.

Nouvelles modalités d'antagonisation

Les cyclodextrines sont des molécules qui peuvent former, avec une très forte affinité, un complexe non réversible avec de nombreuses molécules. Les γ -cyclodextrines peuvent former avec les curares non dépolarisants stéroïdiens, notamment le rocuronium, un complexe qui permet d'incativer ces curares ¹⁹. Le sugammadex (Bridion®) est commercialisé en France depuis deux ans. L'efficacité du sugammadex a été démontrée quelle que soit la profondeur du bloc neuromusculaire et n'est pas influencée par les agents anesthésiques y compris les halogénés. Il serait tentant pour le clinicien de penser qu'il ne sera plus nécessaire de monitorer la décurarisation. Cette pratique clinique ne saurait être pertinente car la dose du sugammadex à administrer est directement dépendante du degré du bloc neuromusculaire lors de l'antagonisation. Une dose trop forte serait la source d'un gâchis financier et une dose trop faible n'autoriserait pas une réversion complète dans les délais attendus. De plus, une dose trop faible peut même être à l'origine d'une recurarisation : ce risque a été décrit dans un cas clinique issu d'une étude du programme de développement où un patient avait reçu une dose de 0,5 mg/kg de sugammadex 42 minutes après une dose de 0,9 mg/kg de rocuronium et que le compte post-tétanique était égal à 1 ²⁰. Ce phénomène illustre l'importance du monitorage précis du degré de la curarisation au moment de l'injection du sugammadex afin de déterminer la dose nécessaire à administrer.

Quand le degré du bloc neuromusculaire au moment de l'antagonisation correspond à la réapparition de deux réponses au train de quatre à l'adducteur de pouce, une dose de 2 mg/kg de sugammadex est suffisante pour obtenir un train de quatre supérieur à 0,9 en moins de cinq minutes ²¹. Si par contre, le degré du bloc au moment de l'antagonisation correspond à une réponse post-tétanique comprise entre 1 et 2 – un niveau de bloc fréquent à la fin des interventions sous coelioscopie - la dose de sugammadex est alors plus importante, de l'ordre de 4 mg/kg ^{22 23}. Une décurarisation complète est alors obtenue en moins de 5 minutes.

Finalement, après l'injection du sugammadex, seul le monitoring de la curarisation permet de confirmer l'absence du bloc résiduel. Ceci souligne l'intérêt du monitoring neuromusculaire même en utilisant cette nouvelle molécule.

Les avantages du sugammadex sont donc :

- la rapidité d'antagonisation du bloc ;
- l'absence de risque de recurarisation ;
- la possibilité d'antagoniser sans risque les curarisations profondes ;
- l'absence d'effets nicotiniques ou muscariniques ;
- l'absence ou la discrétion des effets secondaires.

Il faut néanmoins rappeler que le sugammadex ne peut être utilisé qu'en cas de curarisation induite par le rocuronium ou le vécuronium. Il n'a aucune action en cas de bloc induit par le tracrium, le cisatracurium ou la succinylcholine.

Conclusion

En conclusion, la curarisation résiduelle est un phénomène fréquent dont la survenue peut être facilement évitée par l'utilisation systématique du monitoring de la curarisation et le recours large à l'antagonisation dès qu'il existe le moindre signe de curarisation résiduelle. Grâce à ces bonnes pratiques cliniques, il est possible de supprimer une des principales composantes de la dépression respiratoire postopératoire qui reste une des principales causes de morbidité anesthésique.

Conflits d'intérêt : Aucun

Annexe

Tableau 1 : Incidence de la curarisation résiduelle, définie comme un rapport T4/T1 inférieur à 70 %, en salle de réveil

Pays concerné	Curare utilisé	fréquence
Danemark (1979)	d-tubo, pavulon, gallamine	42 %
Australie (1986)	d-tubo, pavulon, gallamine, alloféline	21 %
Canada (1988)	Pancuronium	36 %
	Atracurium-vécuronium	4-9 %
Danemark (1990)	Pancuronium	39 %
	Atracurium-vécuronium	2-4 %
Canada (1996)	Mivacurium	14 %
France	vécuronium	42 %

Références

1. **Sundman E, Witt H, Sandin R, Kuylenstierna R, Boden K, Ekberg O, Eriksson LI.** Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 1125-32.
2. **Tiret L, Desmots JM, Hatton F, Vourc'h G.** Complications associated with anaesthesia - a prospective survey in France. *Canadian Anaesthetists Society Journal* 1986 ; 33 : 336-44.
3. **D'Honneur G, Gall O, Gerard A, Rimaniol JM, Lambert Y, Duvaldestin P.** Priming doses of atracurium and vecuronium depress swallowing in humans. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 1070-3.
4. **Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R.** Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans : simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 1035-43.
5. **Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI.** The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans : pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 977-84.
6. **Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW.** Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 693-9.
7. **Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ.** Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997 ; 41 : 1095-103.
8. **Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H.** Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979 ; 50 : 539-41.
9. **Bevan DR, Smith CE, Donati F.** Postoperative neuromuscular blockade : a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 272-6.
10. **Bevan DR, Kahwaji R, Ansermino JM, Reimer E, Smith MF, O'Connor GA, Bevan JC.** Residual block after mivacurium with or without edrophonium reversal in adults and children. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 362-7.
11. **Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M:** Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br.J.Anaesth* 2000 ; 84 : 394-5.
12. **Kopman AF, Yee PS, Neuman GG.** Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 765-71.

13. **Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J.** Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995 ; 39 : 797-801.
14. **Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T.** Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 51-6.
15. **Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T.** Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis ? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004 ; 100 : 1119-24.
16. **Shorten GD, Merk H, Sieber T.** Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995 ; 42 : 711-5.
17. **Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM.** Postoperative residual neuromuscular block : a survey of management. *British Journal of Anaesthesia* 2005 ; 95 : 622-6.
18. **Baurain MJ, Dernovoi BS, d'Hollander AA, Hennart DA, Cantraine FR.** Conditions to optimise the reversal action of neostigmine upon a vecuronium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996 ; 40 : 574-8.
19. **Hunter JM, Flockton EA.** The doughnut and the hole : a new pharmacological concept for anaesthetists. *British Journal of Anaesthesia* 2006 ; 97 : 123-6.
20. **Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM.** A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesthesia Analgesia* 2007 ; 104 : 582-4.
21. **Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, Rietbergen H, Vandermeersch E, Saldien V, Kalmar AF, Prins ME.** Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesthesia Analgesia* 2007 ; 104 : 563-8.
22. **Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG.** Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex : a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008 ; 109 : 816-24.
23. **Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, Velik-Salchner C, Wierda JM.** Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study : efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2007 ; 106 : 935-43.