

Le monitoring de la curarisation : pourquoi et comment ?

Dr Philippe Dubois
UCL Mont-Godinne
phil.dubois@uclouvain.be

Comme dans de nombreuses autres situations physiologiques et pharmacologiques, la durée d'action du blocage de la transmission neuromusculaire par les curares est extrêmement variable d'un patient à l'autre, d'une molécule à l'autre, d'une condition à l'autre. Peut-être même d'un jour à l'autre.

Si le phénomène de variabilité de l'effet est connu pour tous les médicaments, ses répercussions cliniques en matière de curarisation sont potentiellement dramatiques. De nombreux facteurs entrent en ligne de compte pour expliquer cette variabilité.

Les aspects physiologiques et pharmacologiques, l'influence du mode de monitoring, et les répercussions cliniques sont évoqués ci-après.

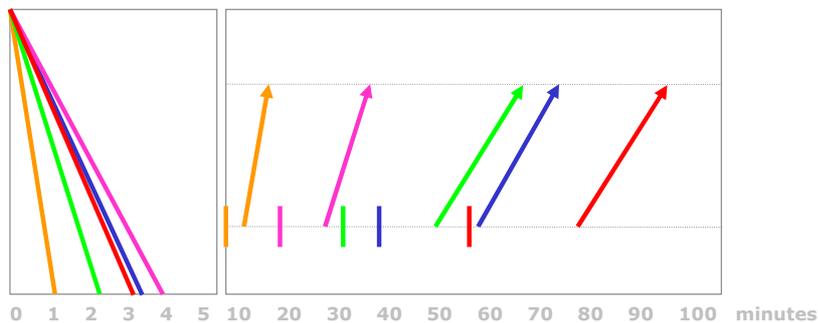
Quelques solutions à ce problème quotidien en anesthésiologie sont proposées en fin d'exposé.

Induction et indice de récupération du bloc induit par les curares

Succinylcholine 1 mg/kg
Mivacurium 0.16 mg/kg
Rocuronium 0.6 mg/kg
Atracurium 0.5 mg/kg
Cisatracurium 0.18 mg/kg

Retour de la première réponse au TOF

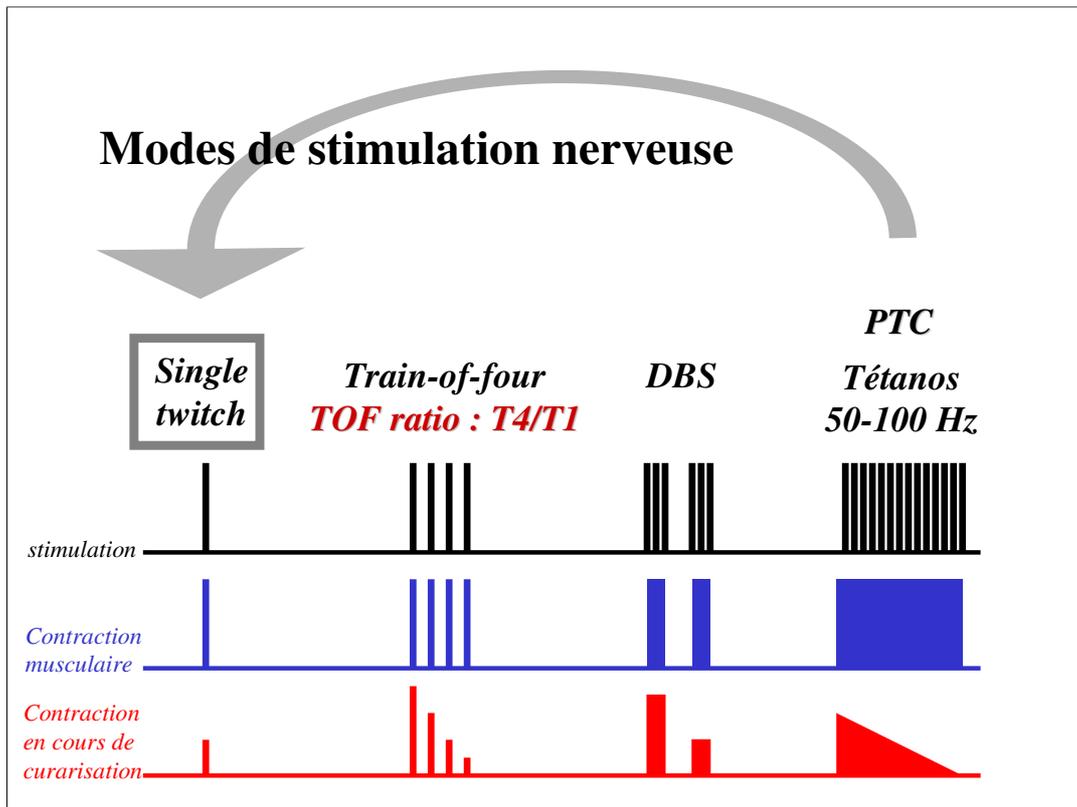
Pente de récupération du TOF ratio de 25 à 75%



En 2008, plusieurs curares sont à la disposition des anesthésistes pour répondre de manière adaptée aux différentes situations cliniques. Chaque molécule a ses propriétés propres, ses avantages et inconvénients ou effets secondaires. Toutes sont à bien connaître pour offrir à chaque indication le profil pharmacocinétique le plus adapté, et à chaque patient la meilleure sécurité.

A titre indicatif, le tableau ci-joint présente une comparaison de la cinétique d'induction et de récupération du bloc induit par les différents curares chez une même population (ASA 3-4, chirurgie cardiaque, normothermie).

Des différences importantes existent entre eux et participent au choix de la drogue appropriée à la situation clinique (induction en séquence rapide, chirurgie de courte ou longue durée,...).



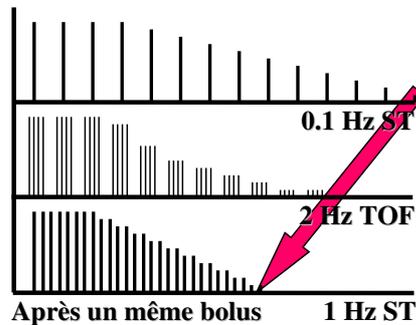
Des différentes composantes de l'anesthésie moderne, la curarisation est celle qui bénéficie du monitoring le plus précis de l'effet qu'elle induit, et ce depuis déjà une cinquantaine d'année (1)! La stimulation électrique d'un nerf moteur et l'appréciation de la réponse musculaire permet d'évaluer l'intégrité de la transmission neuro-musculaire ou de quantifier le degré de bloc provoqué par la présence de curare sur les récepteurs à acétylcholine.

L'unité de stimulation est le *single twitch*, une impulsion électrique transcutanée de 200 msec dont l'intensité est idéalement réglée de manière à obtenir une stimulation supra-maximale du nerf (de 10 à 70 mA selon le site et la qualité de conduction de la peau)(2). Le single twitch 1 Hz, calibré à une valeur de départ de 100%, reste le seul moyen de monitoring du bloc induit par la succinylcholine.

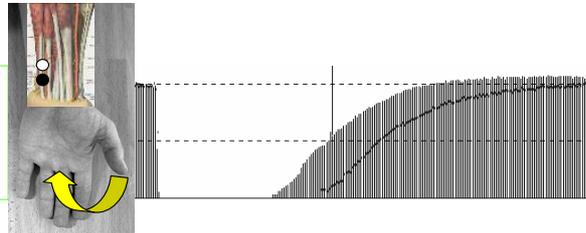
D'autres modes de stimulation ont été décrits pour évaluer le phénomène de fatigue présynaptique, caractéristique des curares non-dépolarisants : le train de quatre (TOF), la Double Burst Stimulation, et la stimulation tétanique à 50 ou 100 Hz (3).

Le Post-Tetanic Count, combinaison d'une stimulation tétanique et de single twitch 1 Hz, a permis de monitoriser la curarisation profonde (4).

Standardisation du monitoring



Nerf cubital
Train de quatre
Adducteur du pouce

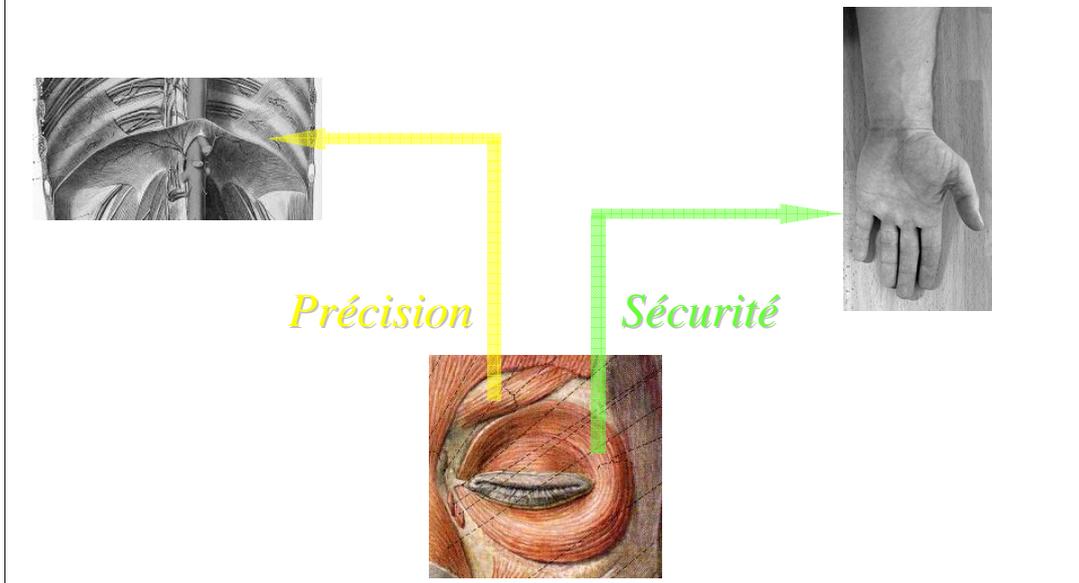


Les divers modes de stimulation électrique du nerf moteur induisent eux-même une variabilité de réponse musculaire. Ainsi la mesure de l'induction d'une curarisation par single twitch 0.1 ou 1 Hz ou Train de quatre ne donne pas le même résultat ! Cette variabilité de réponse en fonction du mode de stimulation, reflète d'une influence variable sur la physiologie de la jonction neuro-musculaire, impose une standardisation du site de stimulation et du mode utilisé.

La référence reste aujourd'hui une stimulation en single twitch 1 Hz ou de plus en plus fréquemment en train-de-quatre (avec la première réponse qualifiée à 100%) du nerf cubital au poignet et la mesure de la force de contraction de l'adducteur du pouce (5).

Les autres sites de monitoring de la transmission neuromusculaire (nerf tibial et flexion plantaire du gros orteil, nerf facial et orbiculaire des paupières ou corrugator supercilii, et d'autres) ont un intérêt clinique évident mais les valeurs obtenues ne peuvent être assimilées à celles de référence. L'exploitation de ces autres sites de monitoring demande encore investigation pour faire correspondre les résultats obtenus avec la réelle profondeur du bloc et la sécurité du patient.

Sensibilité de différents groupes musculaires

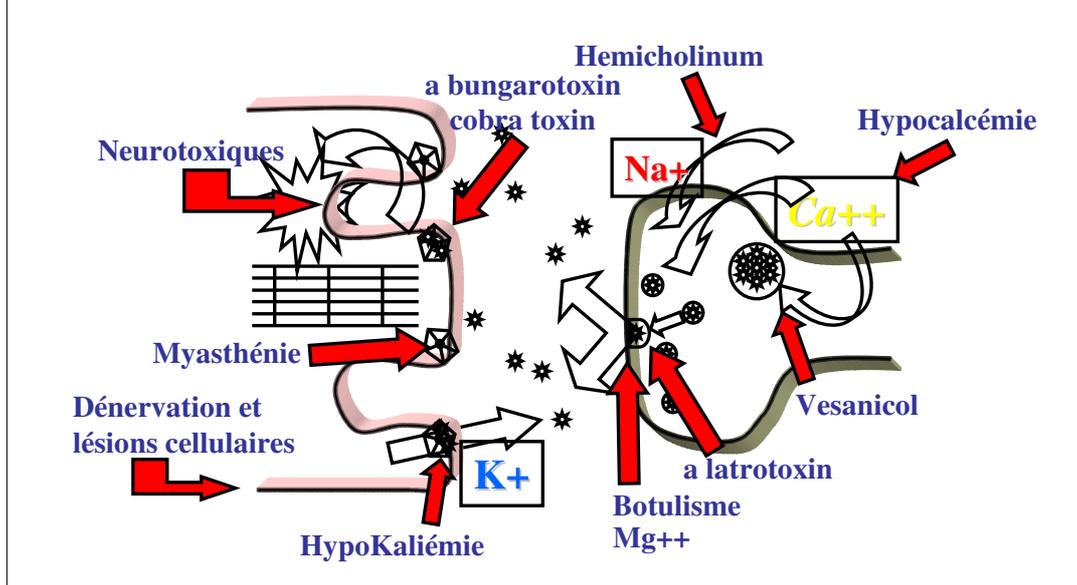


En fonction du groupe musculaire utilisé pour apprécier la profondeur de la curarisation, les résultats varient ! Le diaphragme et les muscles laryngés sont plus résistants à l'action des curares que les groupes musculaires périphériques (6). La mesure de l'intensité du bloc neuro-musculaire effectué en périphérie surestime donc sa profondeur et ne reflète pas bien l'état de curarisation de muscles cibles pour l'intubation, la ventilation et le tonus abdominal : adducteurs des cordes vocales, diaphragme, ou même la paroi abdominale.

Il existe cependant des muscles périphériques qui possèdent le profil de curarisation des muscles cibles : l'orbiculaire des paupières et le muscle corrugateur, très proches l'un de l'autre, et souvent accessibles par l'anesthésiste en cours d'intervention, présentent un comportement fort différent en cours de curarisation. En réponse à une stimulation du nerf facial, le corrugateur permet un monitoring plus proche de l'état de relaxation du larynx et du diaphragme -intéressant en cours d'intervention-, alors que l'orbiculaire a la sensibilité des muscles périphériques -plus efficace pour la détection de curarisation résiduelle en fin d'intervention (7).

Cette intéressante différence de comportement des différents groupes musculaires reste à préciser avant d'être recommandée pour la pratique clinique (les artéfacts et erreurs d'interprétation sont fréquents).

Troubles ioniques, pathologies neuromusculaires et poisons



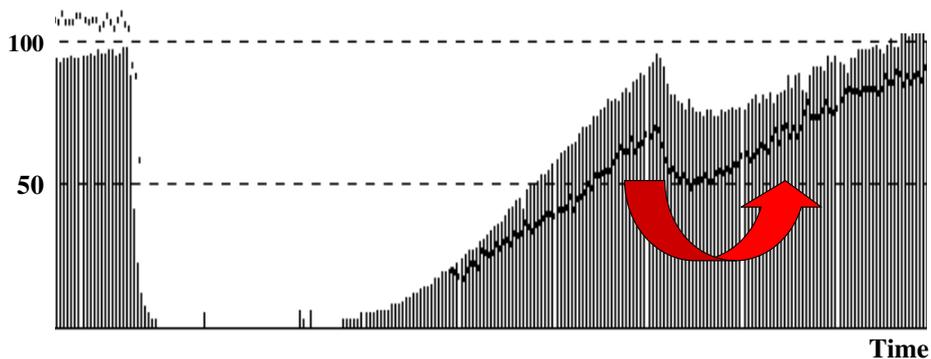
Décrite en 1936, la physiologie de la transmission neuro-musculaire n'a pas encore livré tous ses secrets. Bien que certains éléments soient bien connus (récepteur post-synaptique à acétylcholine, échanges ioniques et dépolarisation,...) d'autres le sont beaucoup moins et restent du domaine de la modélisation (récepteurs pré-synaptiques, biophase,...)(8).

Dans ce contexte, de nombreuses situations interfèrent avec le fonctionnement de la jonction neuro-musculaire, pour des raisons plus ou moins élucidées, faisant ainsi varier de manière parfois impressionnante la durée d'action des curares (9).

Ainsi, des pathologies, comme la myasthénie, modifient la physiologie de la jonction neuro-musculaire et augmentent fortement la sensibilité aux curares. De même certains toxiques (gaz neurotoxiques, toxine botulique, venins) perturbent dramatiquement la transmission.

Plus fréquemment en anesthésie, les troubles de l'homéostasie ionique (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) (d'origine endogène ou exogène) ont une répercussion immédiate sur la physiologie de la dépolarisation-repolarisation membranaire ou la libération des vésicules d'acétylcholine et, en conséquence, sur l'effet du bloc induit par les curares (potentialisation par effet synergique).

Interactions médicamenteuses et autres

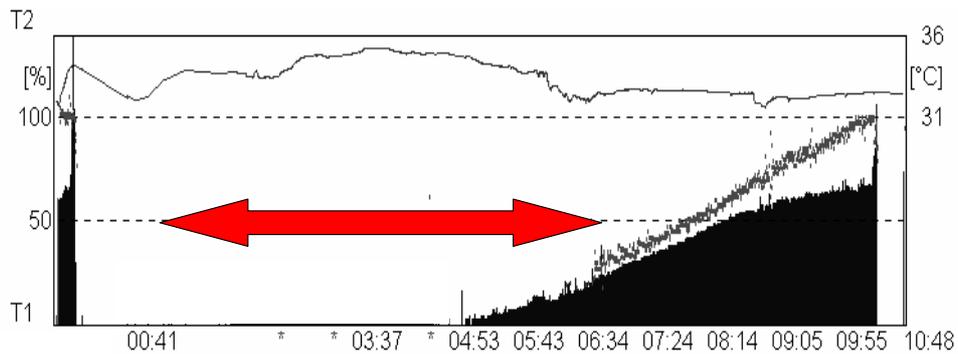


De très nombreuses drogues communément utilisées en anesthésie influencent de manière importante la cinétique du bloc neuro-musculaire. Parmi les plus courantes, rappelons la potentialisation provoquée par les **gaz halogénés**, les **anesthésiques locaux**, les antibiotiques de type **aminoglycosides** et autres, les α et β agonistes,... Ainsi très fréquemment rencontrée, cette potentialisation de l'effet provoque une prolongation imprévisible de l'effet de la curarisation avec des conséquences potentiellement dramatiques pour la sécurité du patient.

A l'inverse, la phénytoïne et d'autres antiépileptiques induisent une résistance à certains curares.

L'enregistrement ci-dessus illustre à titre d'exemple une recurarisation induite par l'injection de Xylocaïne adrénalinée dans la muqueuse nasale.

Effacité des voies d'élimination

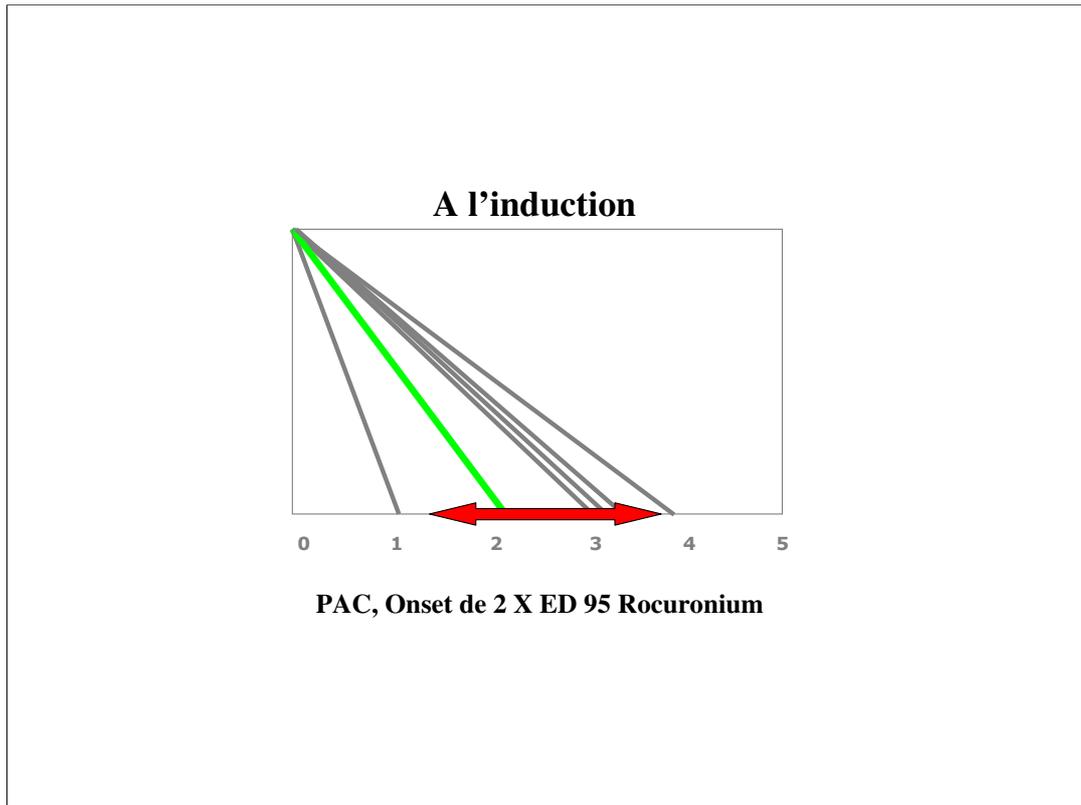


Plusieurs voies d'élimination existent pour les différents curares disponibles aujourd'hui. Des modifications parfois minimes des conditions physiologiques suffisent à changer fortement la cinétique de leur élimination, et donc la durée du bloc en cours.

Le rocuronium est éliminé par voie rénale. Bien que la disparition de l'effet du premier bolus dépend de la distribution du produit (influence du volume circulant, de la protéinémie,...) son élimination peut être rapidement saturée, prolongeant de manière variable la durée d'action du produit après infusion continue.

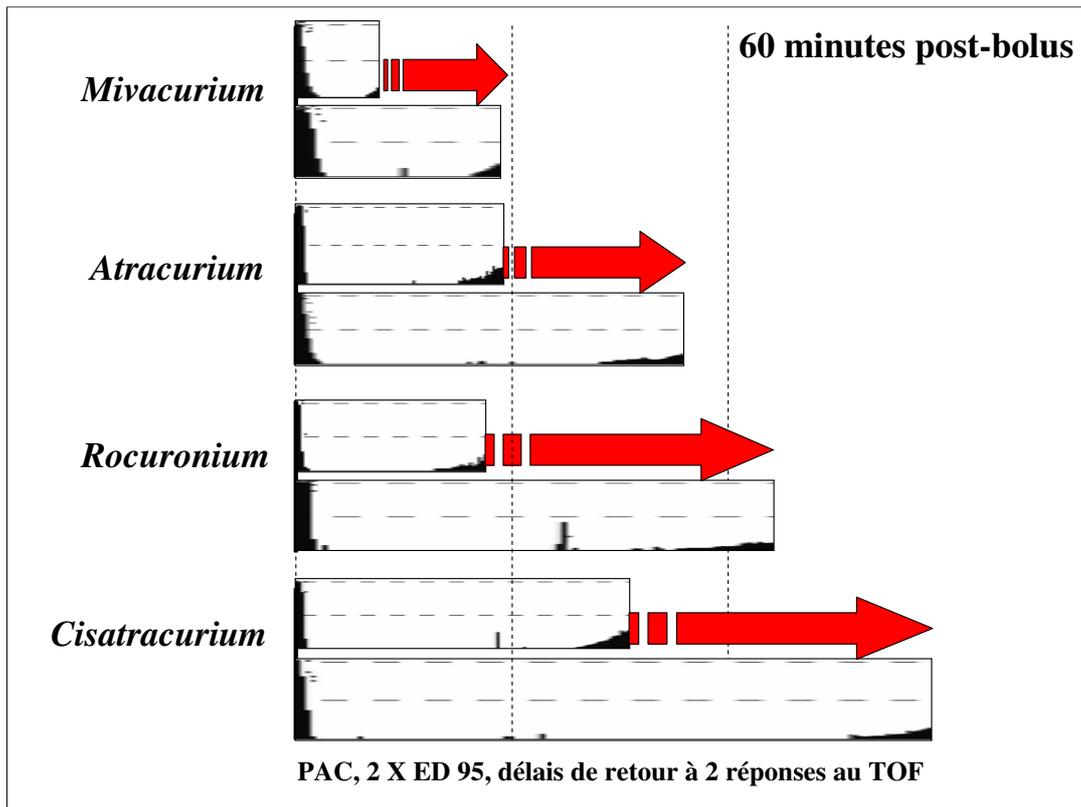
L'atracurium et le cisatracurium bénéficient d'une élimination non-organique (réaction enzymatique plasmatique de Hoffman) ...qui est fort dépendante de la température. Une hypothermie, même modérée, prolonge fortement la durée du bloc.

Le mivacurium est rapidement métabolisé par les pseudo-cholinestérases plasmatiques...pourvu que leur quantité soit normale, ce qui n'est pas le cas de patients déficitaires pour raison congénitale, acquise ou iatrogène (voir dosage plasmatique). Le bloc est alors prolongé de manière très importante (enregistrement ci-joint).



Cette variabilité de la durée d'action des curares a des conséquences cliniques importantes, de l'induction de l'anesthésie au réveil. La durée d'action moyenne ne suffit malheureusement pas à anticiper correctement la cinétique de l'effet d'un curare chez un patient donné.

Ainsi la valeur moyenne de vitesse d'induction du bloc neuro-musculaire illustre très mal la réalité de chaque patient isolé. Dans la population étudiée ici, le temps nécessaire à la prise complète du bloc induit par le rocuronium était de 130 secondes (moyenne sur 20 patients). Cependant, un des patients était correctement curarisé en 75 secondes, tandis que le plus lent mit 225 secondes à obtenir le même effet ! Une intubation basée sur le délais moyen d'induction souffrira donc de mauvaises conditions chez de nombreux patients, ce qui favorise entre autres la survenue de lésions laryngées macroscopiques entraînant une raucité de la voix plusieurs jours durant (10).



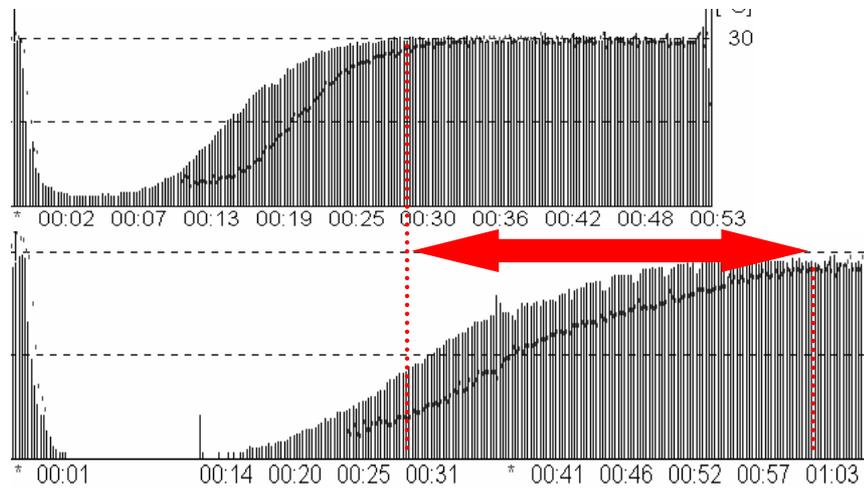
Le phénomène de variabilité existe avec une amplitude comparable pour tous les curares disponibles.

La durée d'action clinique, qui correspond à une relaxation compatible avec de bonnes conditions opératoires (11), est variable du simple au double pour tous les curares investigués !

Se fier à une valeur moyenne expose ainsi à de nombreuses erreurs quant à la durée de la relaxation.

Le phénomène est d'autant plus prononcé que sont administrées des injections complémentaires ou une infusion continue. La durée et la profondeur du bloc en devient totalement imprévisible (12)!

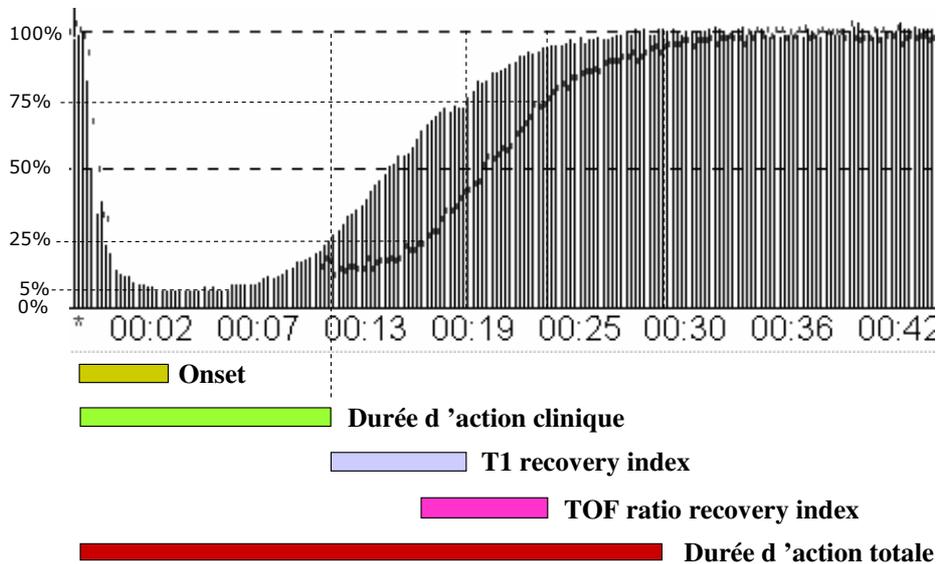
A l'extubation



Temps de retour à TOFratio 0.9 après 1 X ED 95 de rocuronium

La sécurité du patient est la préoccupation principale de la phase de réveil. Conséquence directe de la variabilité de durée d'action, la curarisation résiduelle au moment de l'extubation est source d'anxiété, d'hypoxémie et de complications pulmonaires (13). Or la durée totale de la curarisation, approximativement variable du simple au double comme encore illustré ici dans une population homogène de patients ASA 1-2, est une valeur malheureusement très rarement disponible. L'usage habituel est de décliner cette durée totale de la durée d'action clinique moyenne mieux connue. Le risque d'erreur est énorme !

Durées d'action et indices de récupération



Quelques définitions sont utiles à la bonne lecture des articles scientifiques, des livres, et des résumés proposés par les firmes pharmaceutiques.

Onset, la durée de l'induction de la curarisation : de l'injection à la réduction de la première réponse à 5% de sa valeur de départ, ce qui correspond généralement à la persistance d'une seule réponse au train-de-quatre.

Durée d'action clinique : de l'injection au retour de la première réponse à 25% de sa valeur de départ, soit la réapparition de la deuxième réponse au train-de-quatre. C'est la durée utile au chirurgien.

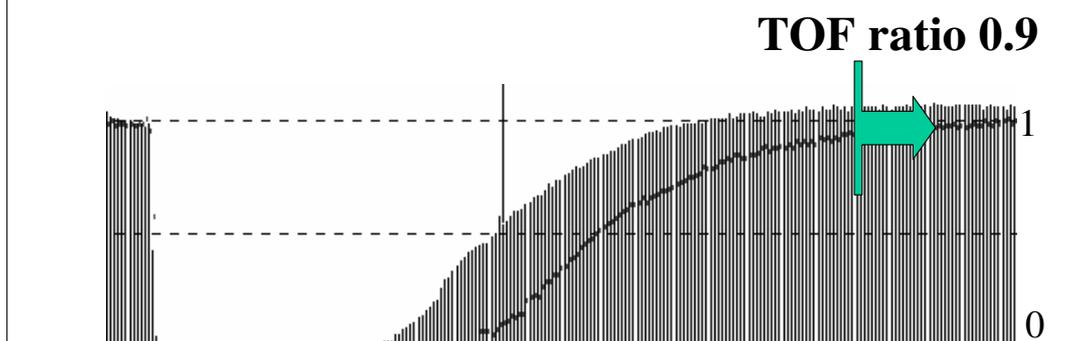
Recovery index, indice de récupération du bloc : temps nécessaire à la première réponse pour croître de 25 à 75% de sa valeur de départ. Donne une idée de la vitesse de récupération, mais correspond à moins de la moitié de la durée totale de celle-ci.

Durée totale du bloc : de l'injection au retour d'un TOF ratio de 90%.

Approximativement deux fois la durée d'action clinique. Malheureusement rarement décrite dans la littérature...

Ces valeurs sont des moyennes ! Voyez les déviations standards, et les extrêmes quand elles sont disponibles.

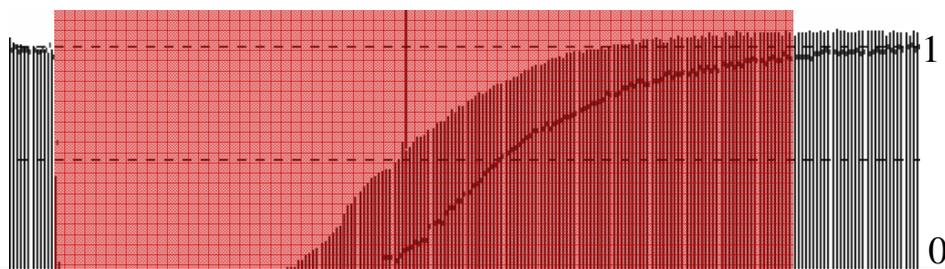
La curarisation résiduelle : l'avis des experts



Les études essentielles de Eriksson ont déterminé le seuil de décurarisation compatible avec le réveil. A moins de 90% de TOF ratio, le patient est à risque d'hypoxémie et de fausse-déglutition (14, 15). Ce seuil critique est devenu la condition préalable et indispensable à toute extubation.

La curarisation résiduelle : l'avis des experts

40% après 2 h



Très humblement, les équipes de Baillard et Debaene ont examiné le niveau de curarisation résiduelle à l'arrivée des patients en salle de réveil. La réalité confirme dramatiquement la présence d'une curarisation effective chez 40% des patients ! Jusque 2 heures après l'administration d'un bolus d'induction unique de n'importe quel curare ! Et ce malgré l'usage clinique régulier de néostigmine ! (16, 17)

Ces études démontrent très clairement l'importance clinique du phénomène de variabilité qui rend imprévisible toute estimation de la durée d'une curarisation. Et dangereuse toute extubation « à l'aveugle » dans un délai dépassant largement 2 heures post-induction !



Conclusion et solutions

La variabilité de durée d'action des curares est un problème quotidien en anesthésie. La méconnaissance du réel degré de bloc neuro-musculaire prédispose à de nombreuses difficultés et complications : mauvaises conditions d'intubation, mauvaises conditions opératoires, et curarisation résiduelle...qui reste très fréquente de nos jours !

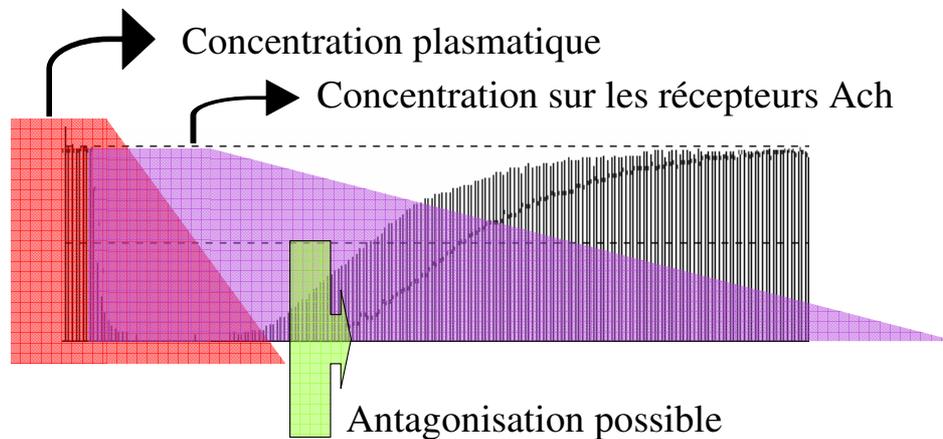
Plusieurs solutions existent :

Ne pas utiliser de curare.

Cette solution radicale a l'avantage d'éviter tout risque de réaction anaphylactique et de curarisation résiduelle. Elle est réalisable chez certains patients en profitant de l'évolution des alternatives à l'intubation trachéale et des progrès de la pharmacologie en matière d'anesthésie et analgésie.

Cependant, une curarisation effective offre malgré tout de meilleures conditions d'intubation et de relaxation chirurgicale dans de nombreuses situations.

Antagonisation du bloc



Antagoniser le bloc.

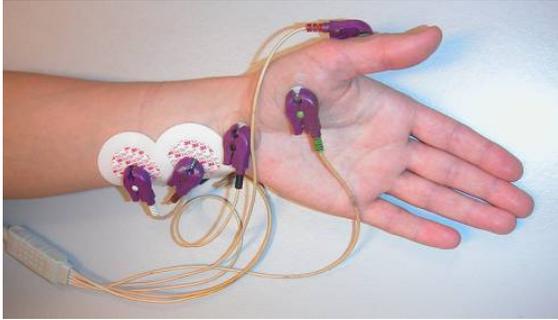
Les inhibiteurs des cholinestérases (néostigmine) permettent de faire basculer le bloc en faveur de l'acétylcholine (antagonisme compétitif des curares non-dépolarisants).

Plusieurs conditions sont requises :

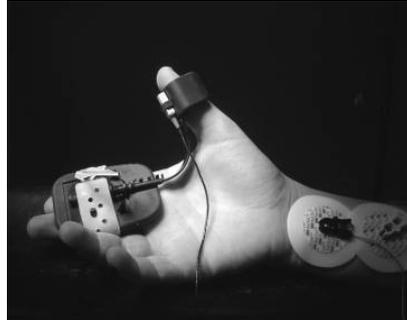
- Attendre une nette réduction de la concentration plasmatique en curare, se traduisant par la réapparition de 2 à 4 réponses au TOF. Dans le cas contraire, l'antagonisation sera incomplète ou pas assez durable. Et donc dangereuse !
- Administrer une dose efficace (0.05 mg/kg)
- Associer un anticholinergique adapté (glycopyrolate 0.2 mg/mg de néostigmine)
- Attendre le temps nécessaire à la récupération complète (TOF ratio > 0.9) ce qui peut durer 10 à plus de 30 minutes en fonction de point de départ et de la présence de potentialisation (halogéné, Mg⁺⁺, amukin,...).

Dans un avenir proche, une nouvelle molécule (Sugammadex) devrait être disponible pour interrompre plus rapidement, complètement, et de manière durable le bloc induit par les aminostéroïdes.

Monitoring de la curarisation



Electromyographie



**Accéléromyographie
avec Hand adaptor**

Le monitoring de la curarisation.

C'est la solution la plus efficace et la plus complète pour confirmer les conditions d'intubation et opératoires, tout en assurant la sécurité du patient en fin d'intervention. C'est la parade parfaite au problème de variabilité des curares. A chaque instant, pour chaque patient, le niveau de bloc est précisément mesuré et l'administration de curare ou d'antagoniste ajustée en conséquence.

La mesure objective du niveau de bloc par accéléromyographie ou électromyographie permet de prévenir la persistance d'une curarisation résiduelle au réveil du patient (18). A ce titre, leur usage systématique dans toutes les salles d'opération est vivement recommandé par tous les experts (19, 20).

Des difficultés d'interprétation des résultats sont fréquentes. Elles sont le plus souvent liées à d'incorrectes conditions de fonctionnement des appareils de mesures. Ainsi, le placement précis des électrodes cutanée est essentiel aux mesures par électromyographie, tandis que le libre mouvement du pouce est une condition indispensable à l'accéléromyographie (imposant sa protection dans les conditions opératoire par la fixation des 4 doigts sur l'appuie-bras ou l'usage du Hand-adaptor, et en évitant toute contrainte extérieure : champs, chirurgical,...).

Références, et lectures conseillées.

1. Christie T.H., Churchill-Davidson H.C. The St Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet* 1958;1:776
2. Brull S., Silverman D. Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995;83:702-709.
3. Samet A., et al. 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.
4. Bonsu A.K., et al. Relationship of post-tetanic count and train-of-four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium. *Br. J. Anaesth* 1987;59:1089-1092.
5. Viby-Mogensen J., et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59-74.
6. Meistelman C. et al. Rocuronium (org 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth* 1992;39:665-9.
7. Plaud B. et al. The corrugator supercillii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001;95:96-101.
8. Feldman S. *Neuromuscular block*. Butterworth-Heinemann 1996.
9. Cammu G. Interactions of neuromuscular blocking drugs. *Acta Anaesth Belg* 2001;52:357-363.
10. Mencke T. et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology* 2003;98:1049-56.
11. King M. et al. Requirements for muscle relaxants during radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 2000;93:1392
12. Dubois P.E., Prolonged recovery after neuromuscular blocking agents infusion. *European Journal of Anaesthesiology* 2003; 20 suppl 30:122-123.
13. Berg H. et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:1095-1103.
14. Eriksson L.I. et al. Attenuated ventilatory response to hypoxemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anesthesiol Scand* 1992;36:710-5.
15. Eriksson L.I. et al. Fonctionnal assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralysed humans. *Anesthesiology* 1997;87:1035-43.
16. Baillard C. et al. Residual curarization in the recovery room after Vecuronium *Br J Anaesth* 2000;84:394-5.
17. Debaene B. et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-8.
18. Mortensen C.R., et al. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anesthesiol Scand* 1995;39:797-801.
19. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:301-2
20. Eriksson L.I. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. *Anesthesiology* 2003;98:1037-9.