

MONITORAGE DE LA CURARISATION ET ANTAGONISATION

Dr Stéphanie Rouillet

UF Uro-vasculaire et Transplantations

Service d'Anesthésie Réanimation 1

CHU Bordeaux

MONITORAGE DE LA CURARISATION



Réglementation

- Décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994
- De la surveillance continue post-interventionnelle
- Article D. 712-47
- Les personnels exerçant dans cette salle doivent pouvoir accéder sans délai au matériel approprié permettant la défibrillation cardiaque des patients ainsi que l'appréciation du degré de leur éventuelle curarisation
- Monitorage peropératoire *recommandé* par la conférence de consensus de la SFAR de 2000 « Indications de la curarisation en anesthésie »

Pourquoi monitorer la curarisation?

- Variations interindividuelles des réponses à des doses fixes de myorelaxants
- **Différences d'effets en fonction des pathologies et des traitements**
- Induction: initialisation du bloc neuromusculaire, sensibilité anormale
- Entretien: adapter la posologie
- **Détection d'une curarisation résiduelle**
- Récupération correcte du bloc neuromusculaire, décision **d'antagonisation**

Influence du terrain sur la curarisation

- Age
 - Nourrissons < 3 mois très sensibles aux curares du fait de l'**immaturité** de la jonction neuromusculaire
 - Puissance des curares non dépolarisants diminuée chez l'**enfant** > 1 an par rapport à l'**adulte**, durée **d'action** plus courte
 - Sujets âgés: pas **d'augmentation** de la sensibilité aux curares
 - Allongement du délai **d'installation** lié à √ débit cardiaque
- Insuffisance rénale
 - Allongement durée d'action vécuronium et rocuronium
 - Réduction de l'activité des pseudocholinestérases
- Insuffisance hépatique
 - Allongement durée d'action vécuronium et rocuronium
 - √ synthèse hépatique des pseudocholinestérases

Curarisation résiduelle

- Effet persistant des curares au niveau des muscles les plus sensibles et impliqués dans la perméabilité des VAS: base de langue, paroi postérieure du pharynx, masséter
- Complications respiratoires: hypoxémie obstructive, diminution de la réponse ventilatoire à **l'hypoxie**, dysfonction pharyngée, régurgitation, inhalation
- EFR: ↘ capacité vitale forcée et DEP
- Prolonge la durée de séjour en SSPI
- Incidence importante même avec les curares de durée **d'action** intermédiaire, même en bolus unique
- Le head lift test seul ne suffit pas à la détecter

Sensibilité des muscles aux curares

- Muscles adducteurs des CV sont résistants aux curares non dépolarisant, mais se curarisent avant **l'adducteur** du pouce du fait de la vascularisation plus riche, plus proche du **cœur** et des gros vaisseaux
- Muscles adducteurs laryngés et diaphragme se décurarisent avant **l'adducteur** du pouce: reprise de la VS possible malgré $T4/T1 < 0,9$
- Muscles des VAS, fragiles, se décurarisent après **l'adducteur** du pouce
- Pour monitorer CV et Δ : orbiculaire de **l'œil**

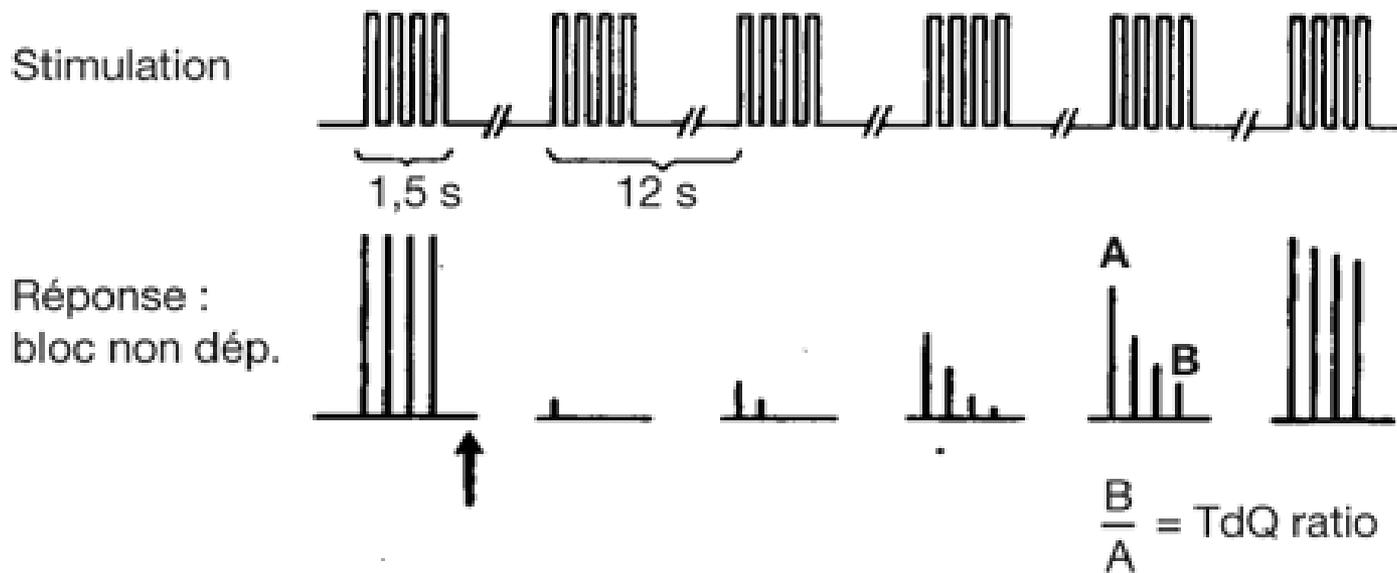
Principes du monitoring

- Evaluate le **degré de bloc neuromusculaire** procuré par **l'injection d'un** myorelaxant en dépolarisant un nerf moteur périphérique par un stimulus électrique, et en étudiant la réponse provoquée du muscle innervé par le nerf stimulé. Réponse dépend du degré du bloc
- Stimulateur: instrument électrique
- Stimuli **d'intensité** et intervalle variables
- Intensité supramaximale
- 2 électrodes placées le long du trajet nerveux

Différents types de stimulation (1)

- Simple twitch
 - Stimulation à 0,1 Hz, intervalle de 10 secondes
 - Réponses évaluées en % de la réponse contrôle
 - **Réponse diminue progressivement avec l'accentuation du bloc**
 - Définir la stimulation supramaximale, coupler au PTC
- Train de quatre (TOF)
 - 4 twitch de 0,2 ms, fréquence 2 Hz, intervalles 10-20 secondes
 - Blocs dépolarisants: dépression des 4 réponses identique
 - Blocs non dépolarisants: progressivement décroissante
 - **Evaluation quantitative d'un bloc intermédiaire**
 - Récupération: nb et importance des réponses augmentent
 - Rapport T4/T1

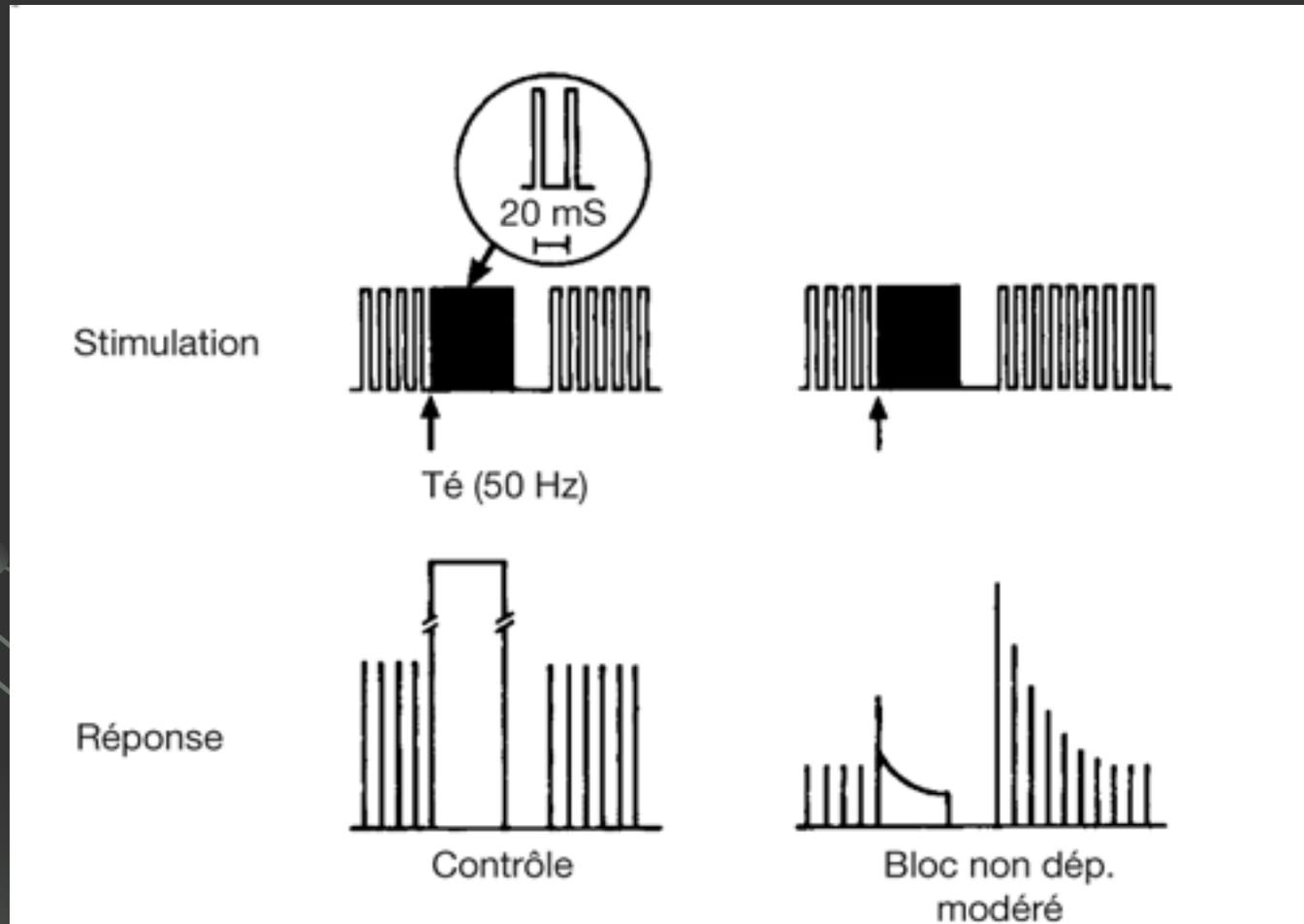
Stimulation en train de quatre avec la réponse musculaire observée après administration d'un curare non dépolarisant



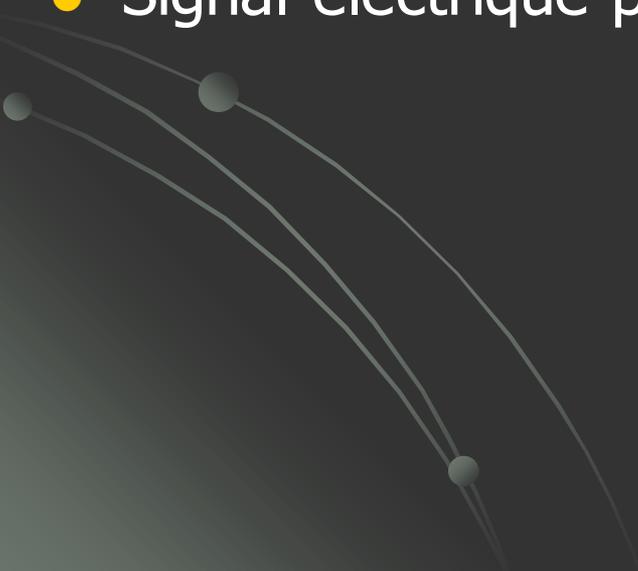
Différents types de stimulation (2)

- Stimulation tétanique
 - Fréquence de 50 Hz pendant 5 sec
 - Bloc dépolarisant: contraction déprimée en intensité mais soutenue au cours du temps
 - Bloc non dépolarisant: téтанos diminué en amplitude, décrément de la contraction
 - Puis réponse au simple twitch augmente transitoirement: facilitation post-tétanique
 - PTC: téтанos puis 10 à 20 simples twitch à 1 Hz
 - Pas de réponse: bloc trop profond
 - Plus de 5 réponses: 1^{ère} réponse au TOF réapparaît bientôt

Stimulation en PTC avec la réponse musculaire observée avant et après l'administration d'un curare non dépolarisant



Evaluation des réponses provoquées

- Evaluation visuelle ou tactile: limites
 - **Accélérographie: mesure de l'accélération d'un quartz piézo-électrique**
 - **Signal électrique proportionnel à l'accélération**
- 

Choix du site de monitoring

- Nerf ulnaire = muscles périphériques et des VAS
 - **Innerve l'adducteur du pouce**
 - Stimulé au poignet ou au coude
- Nerf tibial
 - Stimulation en arrière de la malléole tibiale, en avant du tendon **d'Achille**
 - Flexion plantaire du gros orteil
 - Réponse perturbée par maladie vasc périph ou métabolique
- Nerf facial = muscles laryngés et diaphragme
 - **Mvts du muscle facial, de l'orbiculaire de l'œil, du sourcilier**
 - Cinétique de curarisation des muscles faciaux plus proche du Δ

Sensibilité des groupes musculaires

Muscles	Sensibilité
Cordes vocales	Résistant
Diaphragme	
Grands droits de l'abdomen	
Orbiculaire de l'œil	
Base de langue	
Masséter	
Paroi postérieure du pharynx	
Adducteur du pouce	Sensible



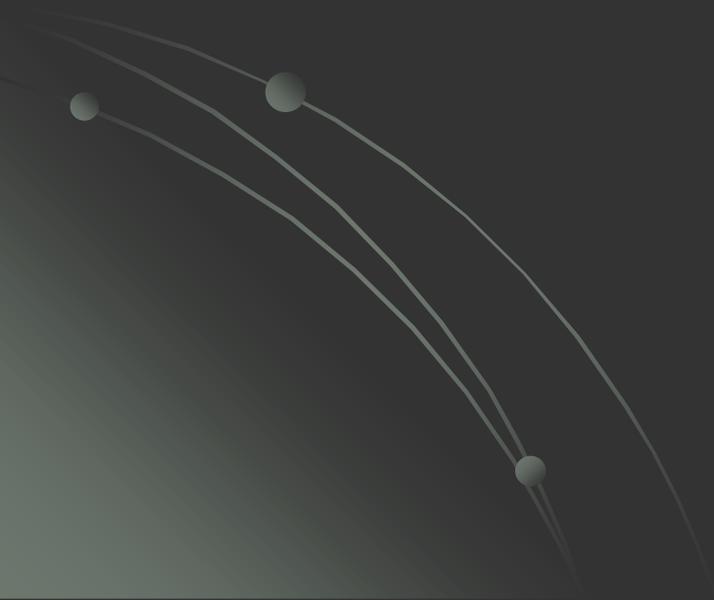
Curarisation peropératoire

- Induction: TOF orbiculaire œil ou adducteur pouce, temps
- TOF à l'orbiculaire de l'œil ou à l'adducteur du pouce
- PTC à l'adducteur du pouce
- Bloc profond
 - PTC ≤ 5 réponses à l'adducteur du pouce
 - TOF ≤ 2 réponses à l'orbiculaire de l'œil
- Bloc modéré
 - TOF ≤ 2 réponses à l'adducteur du pouce

Décurarisation

- Tests cliniques ne suffisent pas à garantir l'absence de curarisation résiduelle
- Head-lift test: $T4/T1 > 0,6-0,7$
- Retenir un objet entre les dents: $T4/T1 > 0,8-0,9$
- **TOF à l'adducteur du pouce**
- **$T4/T1 \geq 0,9$: absence de curarisation résiduelle y compris au niveau des muscles des VAS**

**« ANTAGONISATION »
DECURARISATION**



But de l'antagonisation

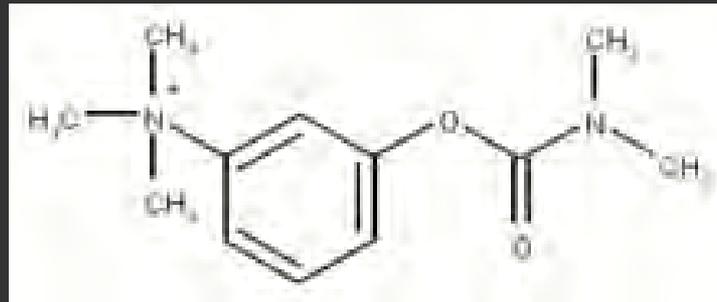
- Accélérer la vitesse de la décurarisation lorsque celle-ci a déjà commencé: néostigmine
- Ou lever un bloc neuromusculaire profond: sugammadex
- Objectif final: réduire **l'incidence** de la curarisation en SSPI, à **l'origine** de complications hémodynamiques et respiratoires

Anticholinestérasique



La néostigmine (Prostigmine[®])

- Seul anticholinestérasique disponible en France



Mode d'action des anticholinestérasiques

- **Inhibition de l'acétylcholinestérase** qui hydrolyse l'ACh libérée dans la fente synaptique
- Ralentit le métabolisme de l'ACh et augmente sa concentration dans la fente synaptique
- ACh déplace les molécules de curares non dépolarisant des récepteurs nicotiques pré et postsynaptiques
- **Néostigmine hydrolysée par l'AChestérase, $T_{1/2}$ 30 min,** plus lentement
- Effets présynaptiques: provoquent contraction musculaire et rétrocontrôle positif sur sécrétion d'ACh
- Inhibe la butyrylcholinestérase (pseudocholinestérase)

Pharmacodynamie

- Anticholinestérasiques administrés quand l'effet des myorelaxants non dépolarisant commence à s'estomper
 - Accélère la décurarisation spontanée déjà amorcée
 - Durée de l'effet antagoniste: 1 à 2 h
 - Effet plafond
- 

Pharmacocinétique

- Après administration IV pic plasmatique
- **Délai d'action 7-11 min**
- Efficacité plus rapide quand TOF déjà à 4
- **Décroissance d'abord rapide: distribution (5-10 min)**
- Puis décroissance lente: élimination
- $T_{1/2\beta}$ 60-120 min
- Métabolisme hépatique, élimination rénale

Agents	Patient	$T_{1/2\beta}$ (min)	V_{DSS} (L/kg)	Cl (mL/kg/min)
Néostigmine	N	77 ± 47	$0,7 \pm 0,2$	$9,2 \pm 2,6$
	IR	181 ± 54	$1,6 \pm 0,2$	$7,8 \pm 2,6$

Autres effets pharmacologiques

- Cardiovasculaires
 - Importante stimulation vagale: bradycardie, bradyarythmie, ES nodales ou ventriculaires, asystolie
 - Prévention des manifestations vagues avec anticholinergiques: *atropine*, qui bloque les récepteurs muscariniques mais pas nicotiques
 - Atropine agit en 1 min, pour une durée de 30 à 60 min
- Respiratoires
 - ↗ C d'ACh au niveau de l'arbre trachéobronchique, stimulation des réc muscariniques et bronchoconstriction
 - ↗ R des bronches minimisée par l'atropine
- Digestifs
 - Hypersalivation et ↗ de la motricité digestive, ↗ tonus SIO
 - **Atropine réduit l'hypersalivation**

Facteurs modifiant l'efficacité de l'antagonisation (1)

- Insuffisance rénale
 - Sécrétion par le tubule, IR diminue la CI, sd muscarinique
- Anomalies métaboliques
 - Antagonisation moins efficace quand alcalose métabolique ou acidose respiratoire
- Pathologies neuromusculaires
 - CI: myotonie et dystrophie musculaire
- **Niveau du bloc au moment de l'antagonisation**
 - Importance fondamentale du monitoring

Facteurs modifiant l'efficacité de l'antagonisation (2)

- Age
 - Antagonisation de la curarisation chez NN et enfant au moins **aussi rapide que chez l'adulte**
- Interactions médicamenteuses
 - Halogénés, AL, antiarythmiques, antibiotiques, $MgSO_4$, antagonistes calciques potentialisent le bloc neuromusculaire
 - **Phénytoïne et carbamazépine s'opposent au bloc musculaire**
 - Constante de temps au niveau du compartiment musculaire plus faible pour les agents les moins soluble (sévoflurane, desflurane)
 - Potentialisation plus précoce mais moins prolongée

Cas particulier du mivacurium

- Mivacurium hydrolysé par pseudocholinestérases plasmatiques
- CI plasmatique totale la plus élevée
- Anomalie avec diminution de **l'activité** des enzymes: allongement de la durée **d'action**
- Néostigmine: inhibiteur partiel des pseudocholinestérases

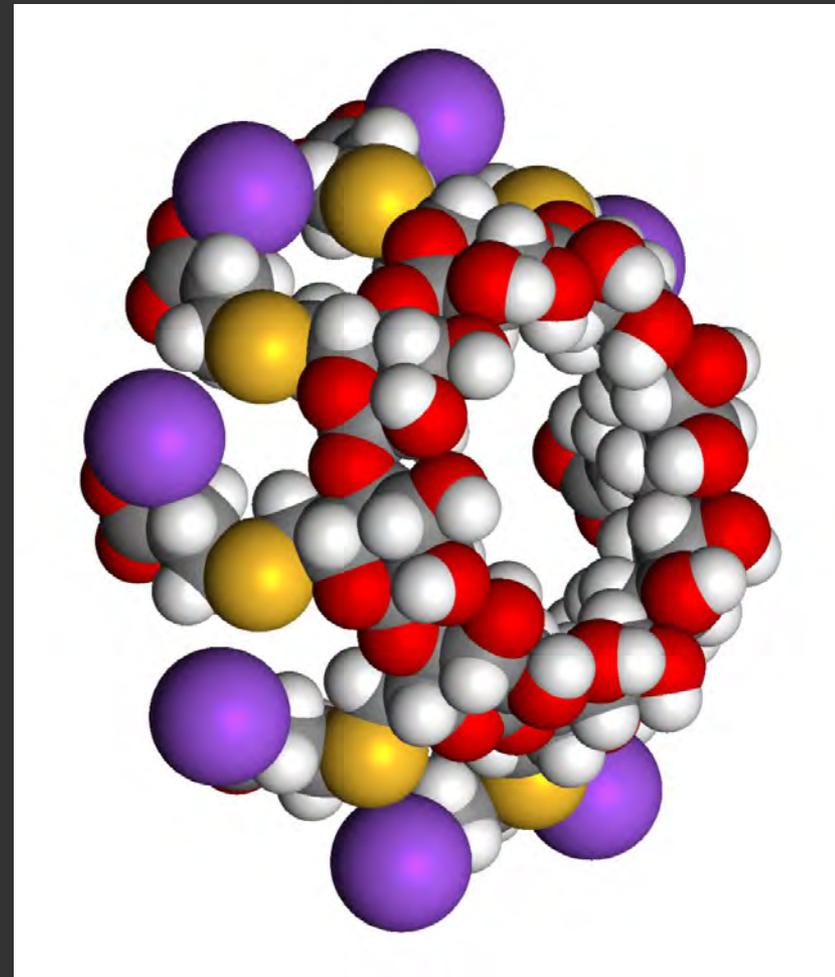
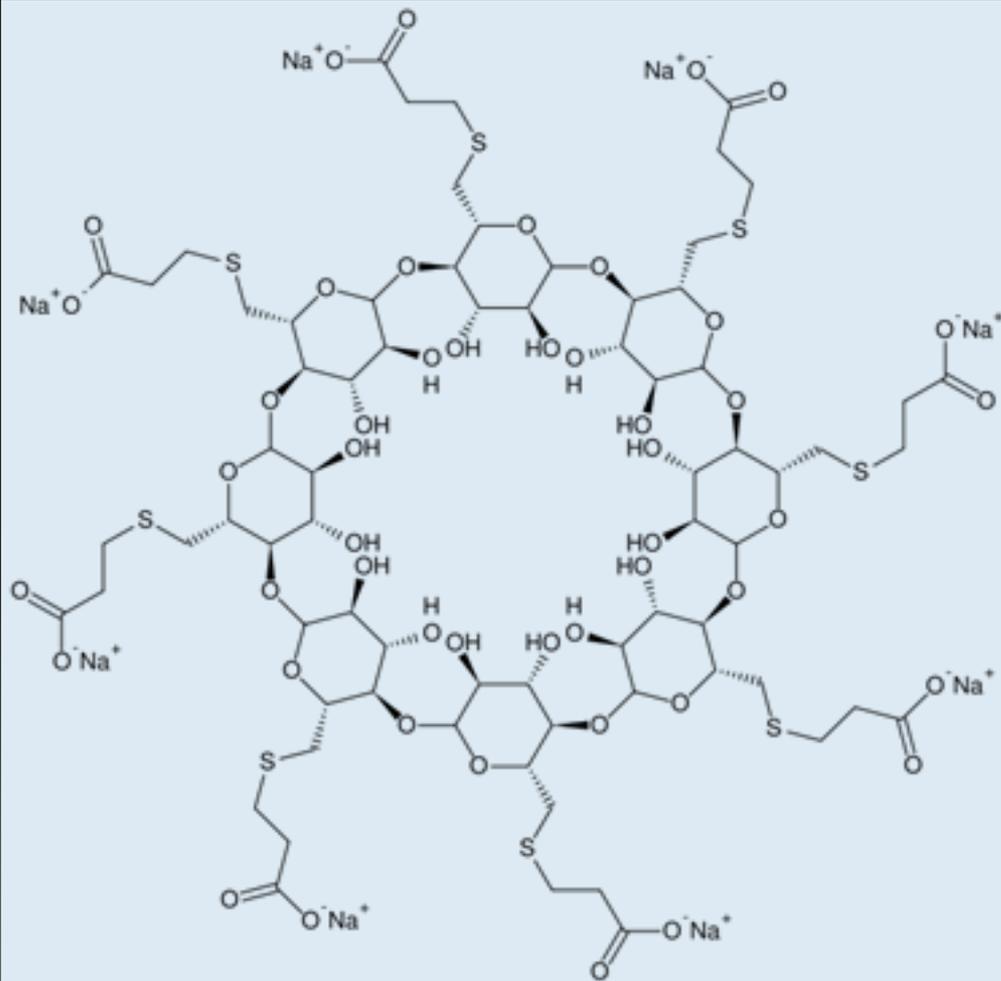
Conduite pratique

- Indication
 - Antagonisation du bloc neuromusculaire résiduel après administration d'un curare non dépolarisant, quand critères de réveil réunis
- Contre-indications
 - Myotonie, angor instable, asthme sévère
- Quand antagoniser?
 - Après **4 réponses** au TOF à l'adducteur du pouce
- Quel produit?
 - Néostigmine (Prostigmine®)
- Quelle dose?
 - 40 µg/kg, maximum 50 µg/kg
- Association thérapeutique indispensable
 - Atropine 15-20 µg/kg, injectée avant
- **Contrôle de l'efficacité**
 - **T4/T1 ≥ 90%, en 15-30 minutes**

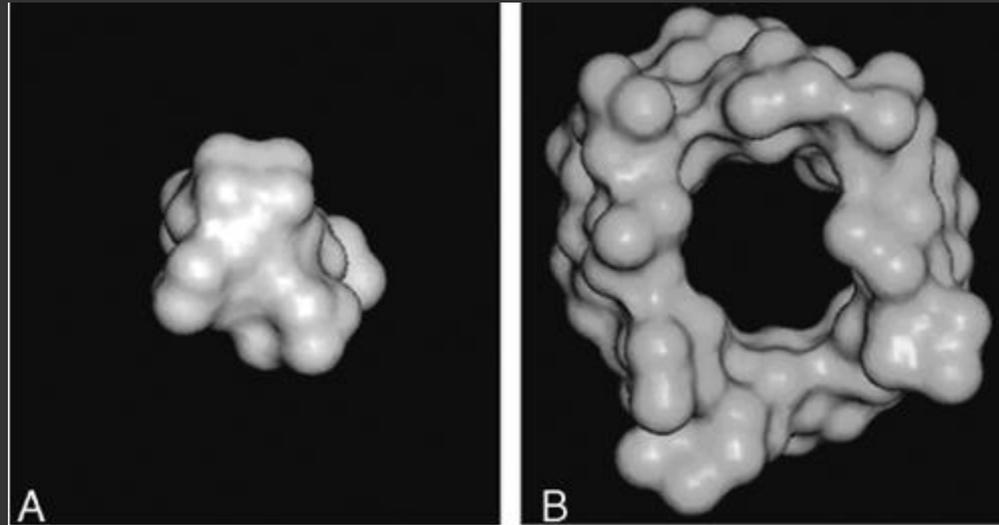
γ -cyclodextrine



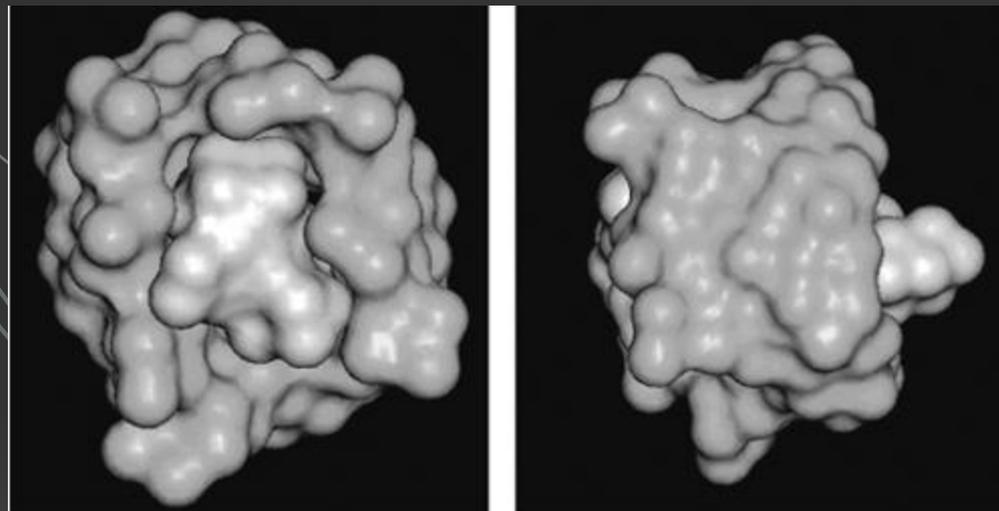
Sugammadex (Bridion®)



Structure par cristallographie d'une molécule de rocuronium (A) et d'une molécule de sugammadex (B)



Encapsulation d'une molécule de rocuronium par une molécule de sugammadex

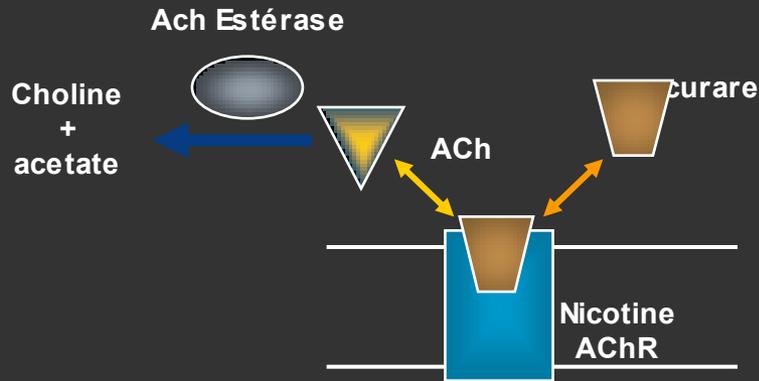


💣 Notion fondamentale 💣

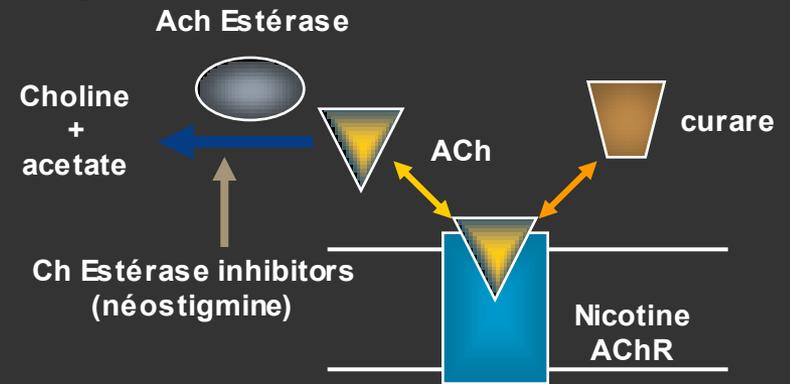
- Les γ -cyclodextrines sont spécifiques des **curares stéroïdiens**
- Cœur lipophile et couronne hydrophile
- Le sugammadex est spécifique du **rocuronium** (**Esmeron[®]**) et du vécuronium (Norcuron[®])
- Rocuronium > vecuronium

Mécanisme d'action du sugammadex

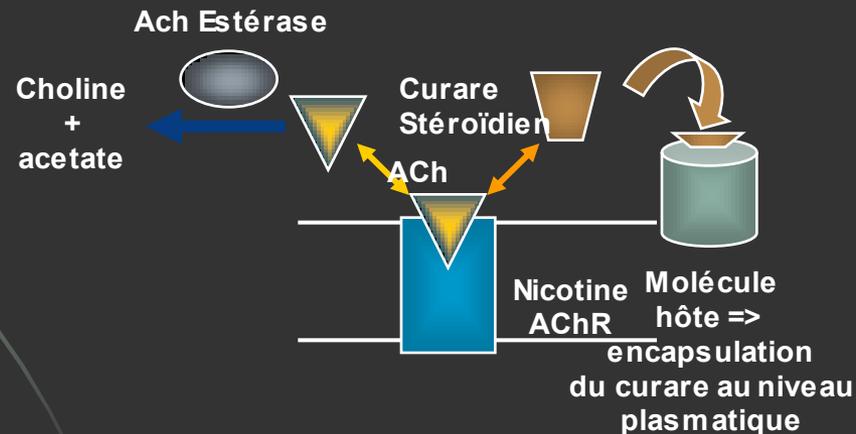
curare



Antagonisation conventionnelle



Décurarisation par sugammadex

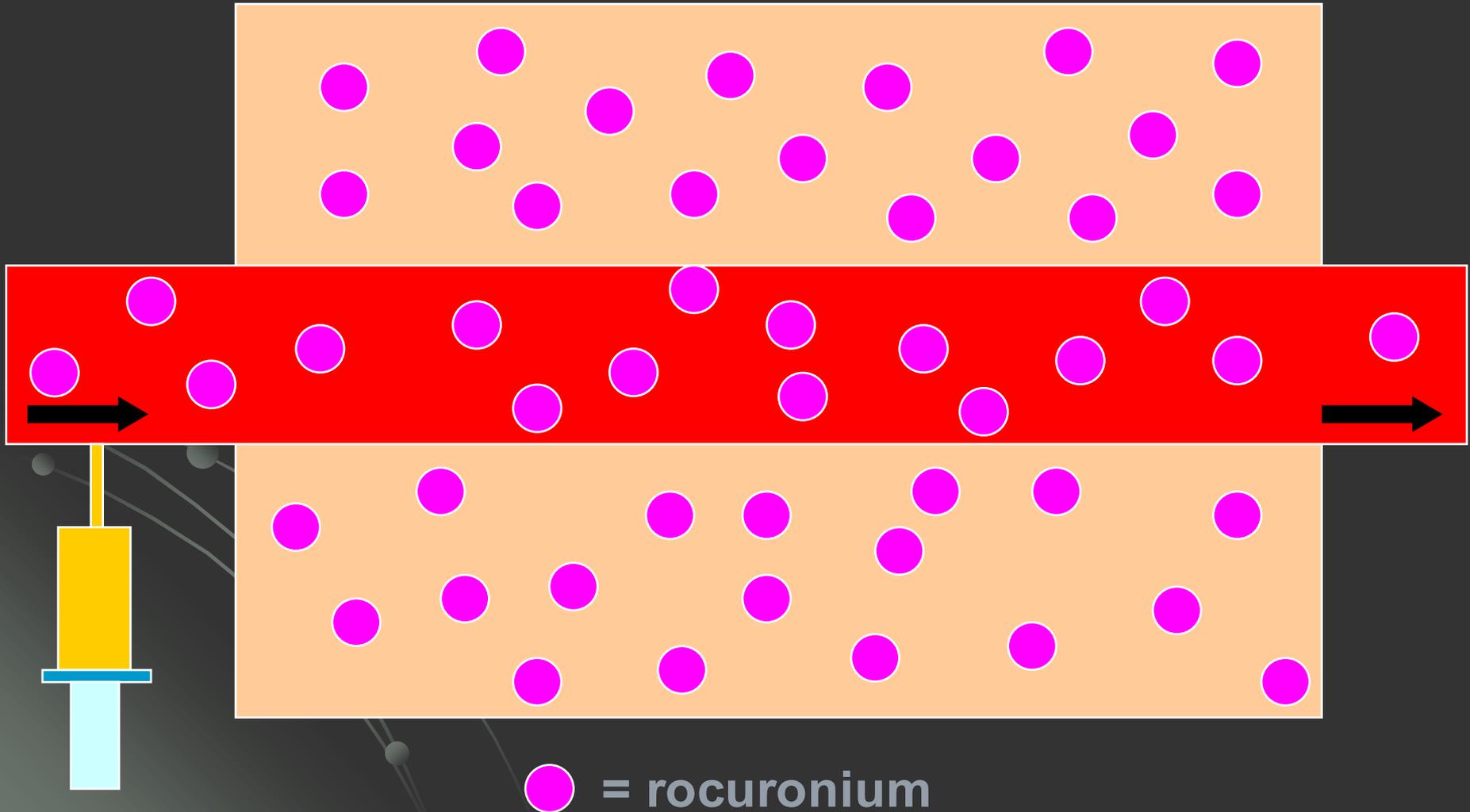


ACh, acetylcholine;
ChE, cholinesterase; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor;

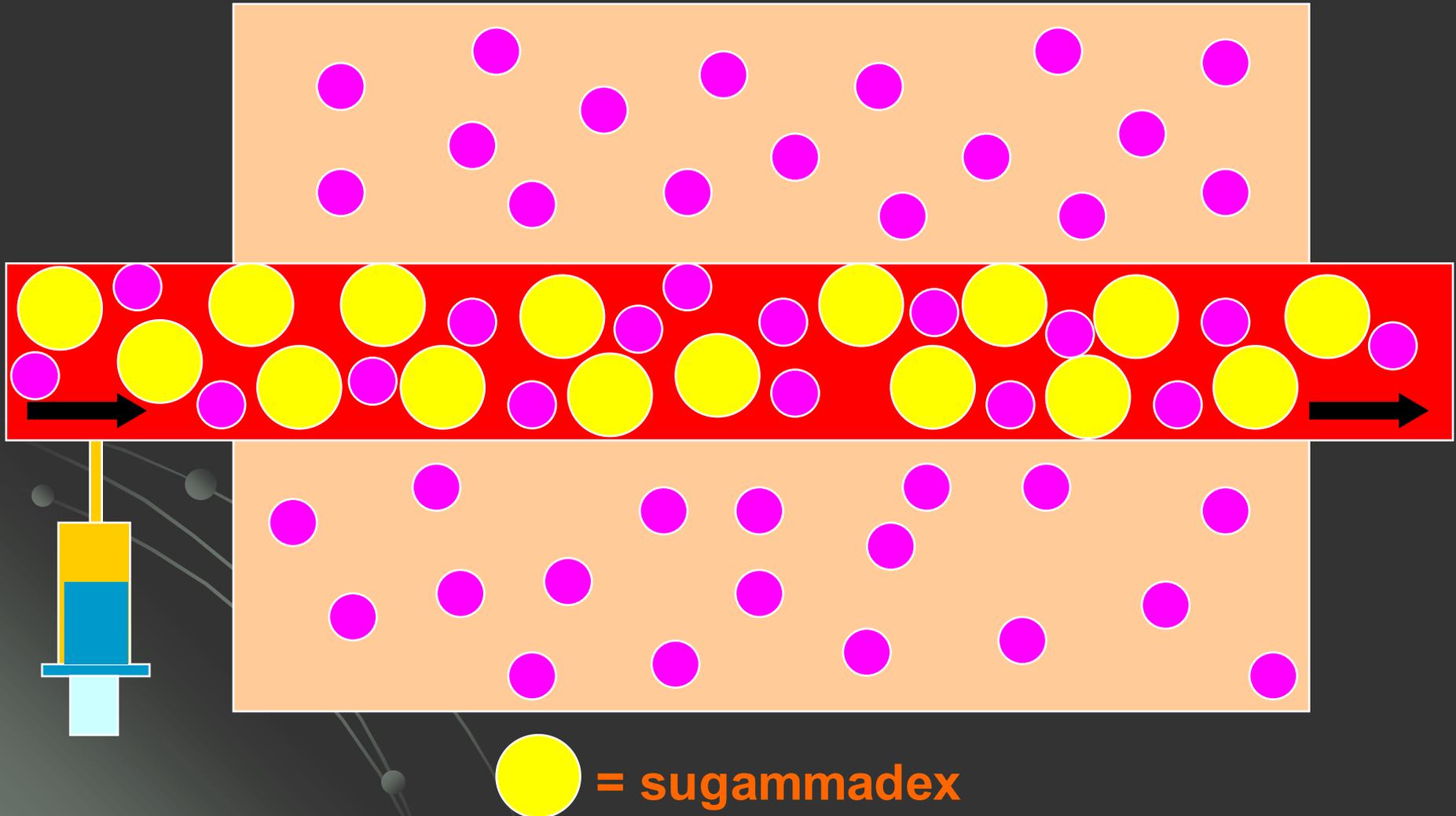
Mode d'action (1)

- Interaction entre rocuronium et sugammadex se déroule dans le plasma
- Après injection les molécules de S vont rapidement capter les molécules de R
- Baisse très rapide des concentrations de R libre dans le plasma
- Diffusion passive du R des récepteurs nicotiques à l'ACh post-synaptiques de la jonction neuromusculaire vers le plasma
- Disparition de la curarisation

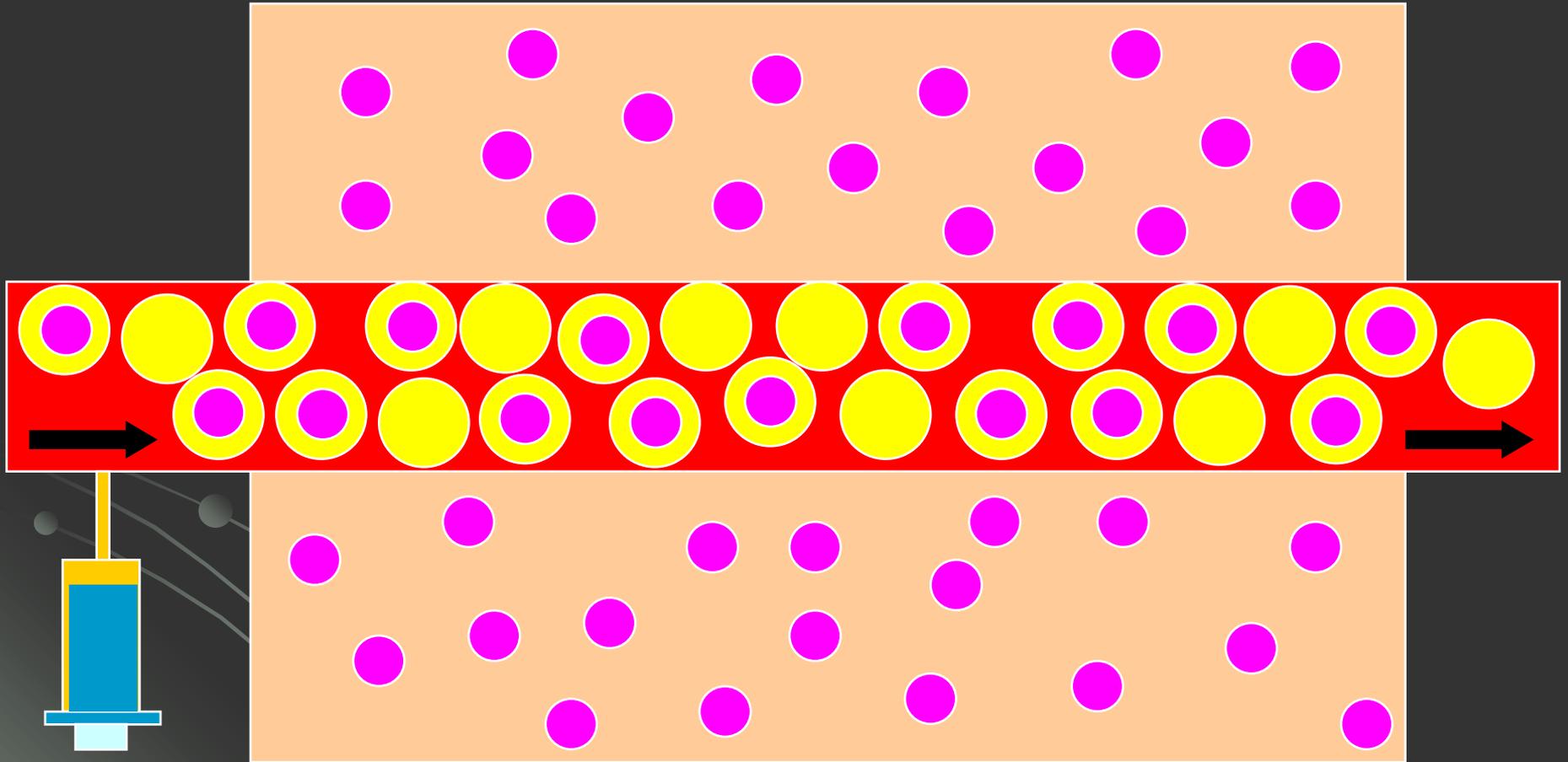
Mécanisme d'action du sugammadex ?



Que se passe-t-il après injection de sugammadex ?

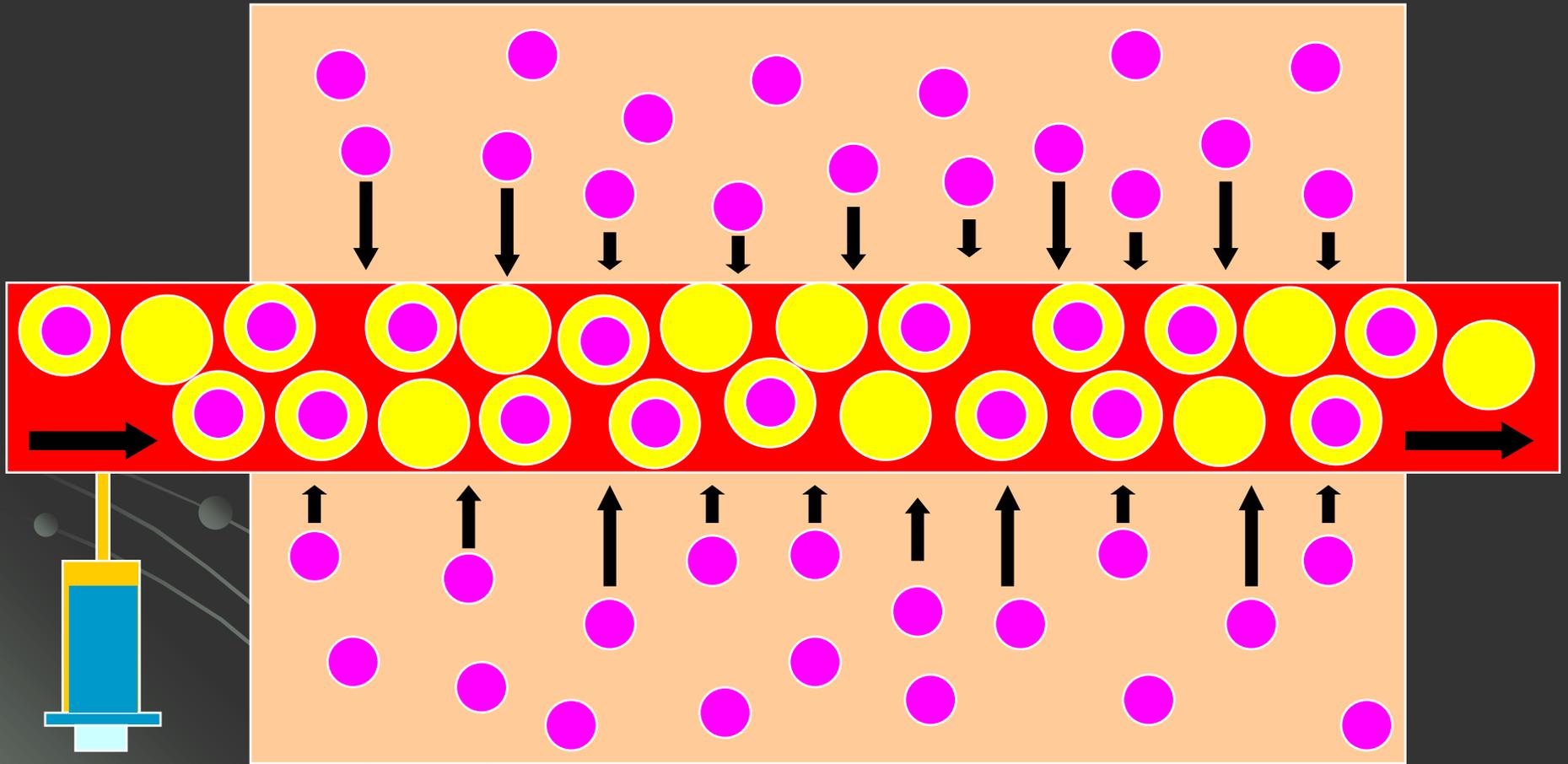


Que se passe-t-il après injection de sugammadex ?



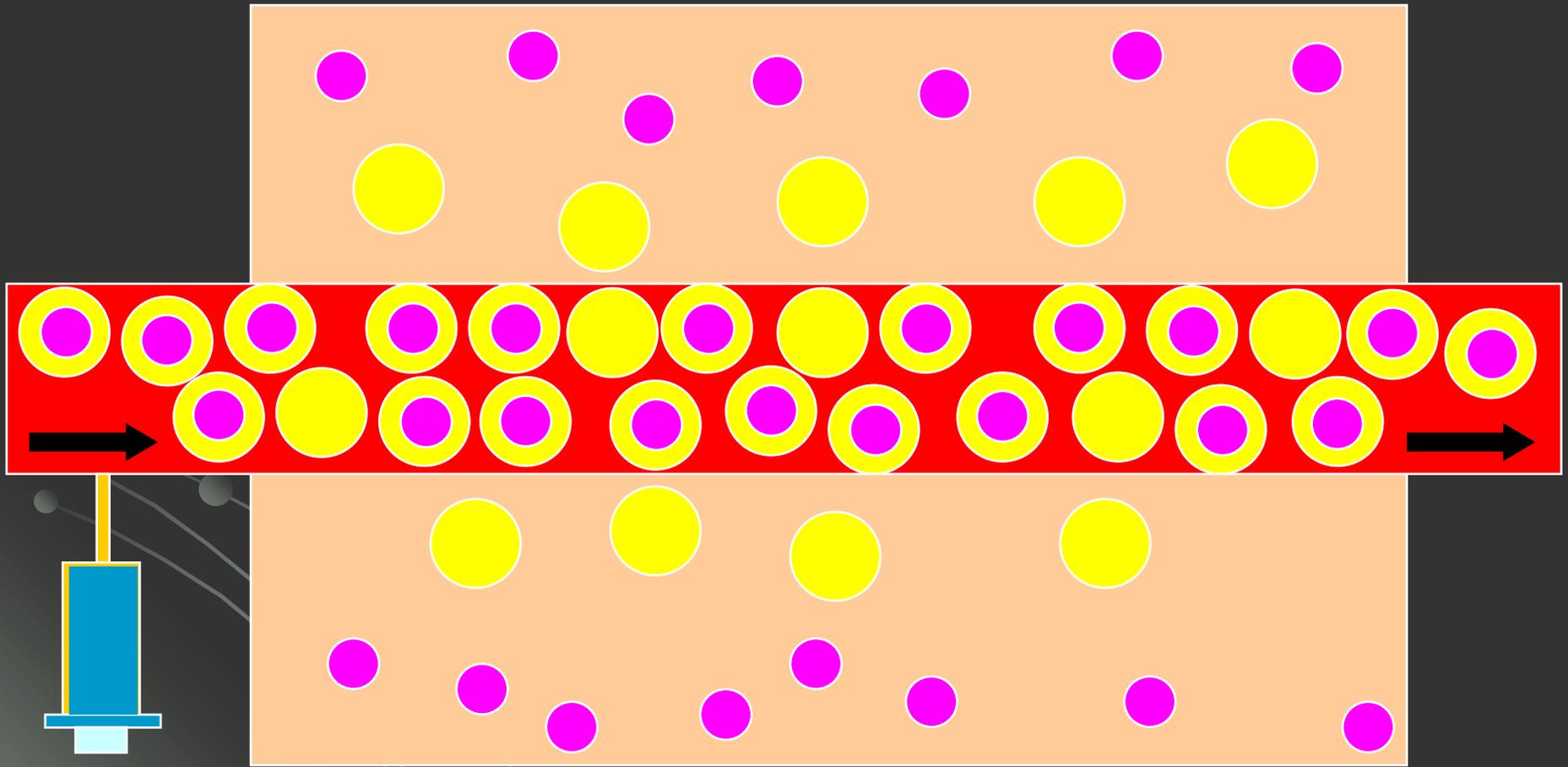
 = complexe sugammadex - rocuronium

Que se passe-t-il après injection de sugammadex ?



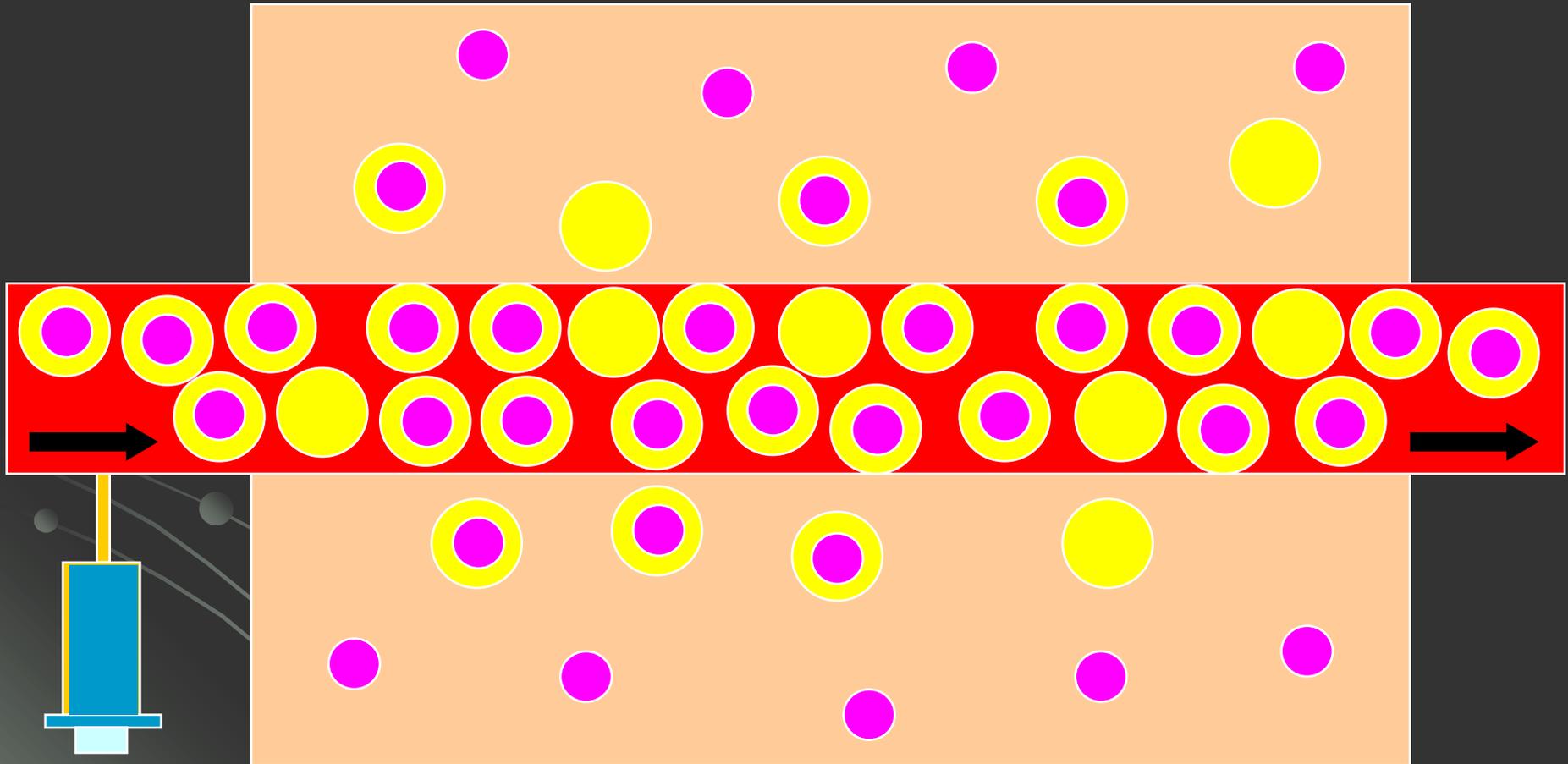
 = complexe sugammadex - rocuronium

Que se passe-t-il après injection de sugammadex ?



 = complexe sugammadex - rocuronium

Que se passe-t-il après injection de sugammadex ?

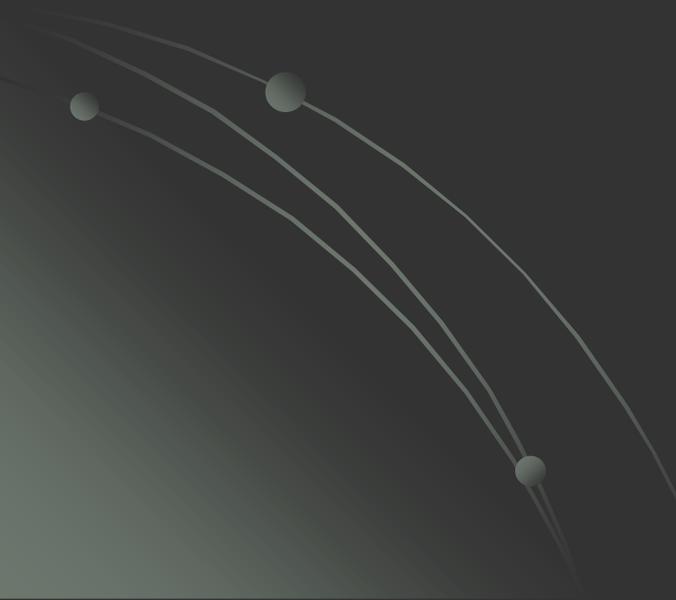


 = complexe sugammadex - rocuronium

Mode d'action (2)

- Le complexe sugammadex-rocuronium ne peut pas se dissocier
- Pas de recurarisation ultérieure
- Elimination urinaire par filtration glomérulaire
- Cl plasmatique = $88 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$, $T_{1/2}$ élimination 1,8h
- Aucune affinité pour succinylcholine, atracurium et cisatracurium
- Rares interactions significatives: tamoxifène, noréthindrone, béclométhasone, oestradiol, flucloxacilline (acide fusidique IV)

Bénéfices attendus

- Décurarisation environ 10 fois plus rapide avec sugammadex **qu'avec** néostigmine
 - Le sugammadex peut décurariser un bloc profond
 - Pas **d'influence** des agents anesthésiques utilisés
- 

Effets secondaires

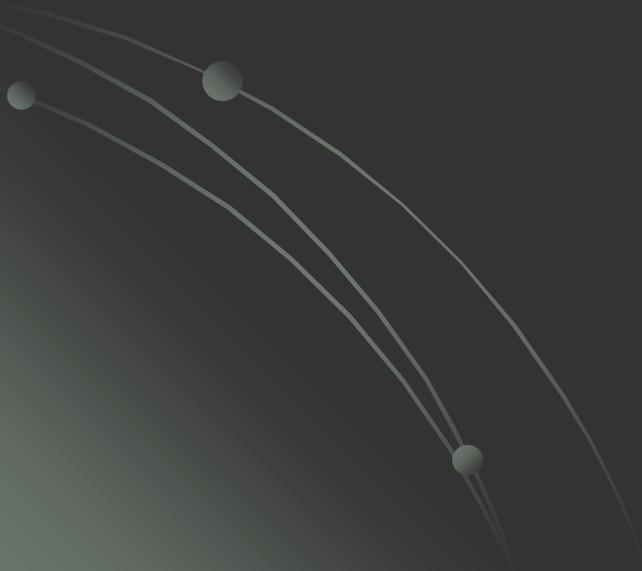
- Quelques cas d'allongement modéré du QTc
- Quelques cas de NVPO et d'hypotension
- Pas besoin d'associer de l'atropine
- Dysgueusie
- Le sugammadex a une élimination urinaire
- CI en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créat < 30 ml/min)
- Pas d'évaluation en cas d'insuffisance hépatique sévère

Posologies

- Pour décurariser un bloc modéré ($\text{TOF} \geq 2$): 2 mg.kg^{-1}
- Pour décurariser un bloc profond ($\text{PTC} = 1-2$) : 4 mg.kg^{-1}
- $\text{T4/T1} \geq 0,9$ en 3-5 minutes
- Après induction avec $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ Esmeron[®] : 8 mg.kg^{-1}
- Après une induction en séquence rapide avec de l'Esmeron[®] ($1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) et impossibilité d'intuber et de ventiler dose de secours de 16 mg.kg^{-1} permet une décurarisation complète en moins de 2 minutes
- Poids réel ou poids idéal?

En pratique

- Si reprise chirurgicale et nécessité de curariser dans les **24h qui suivent l'utilisation de sugammadex: employer un curare non stéroïdien**
- Flacons de 2 ou 5 ml, à 100 mg/ml



Cystéine



Cystéine

- Acide aminé semi-essentiel
- Antagonise gantacurium



Cystéine et gantacurium

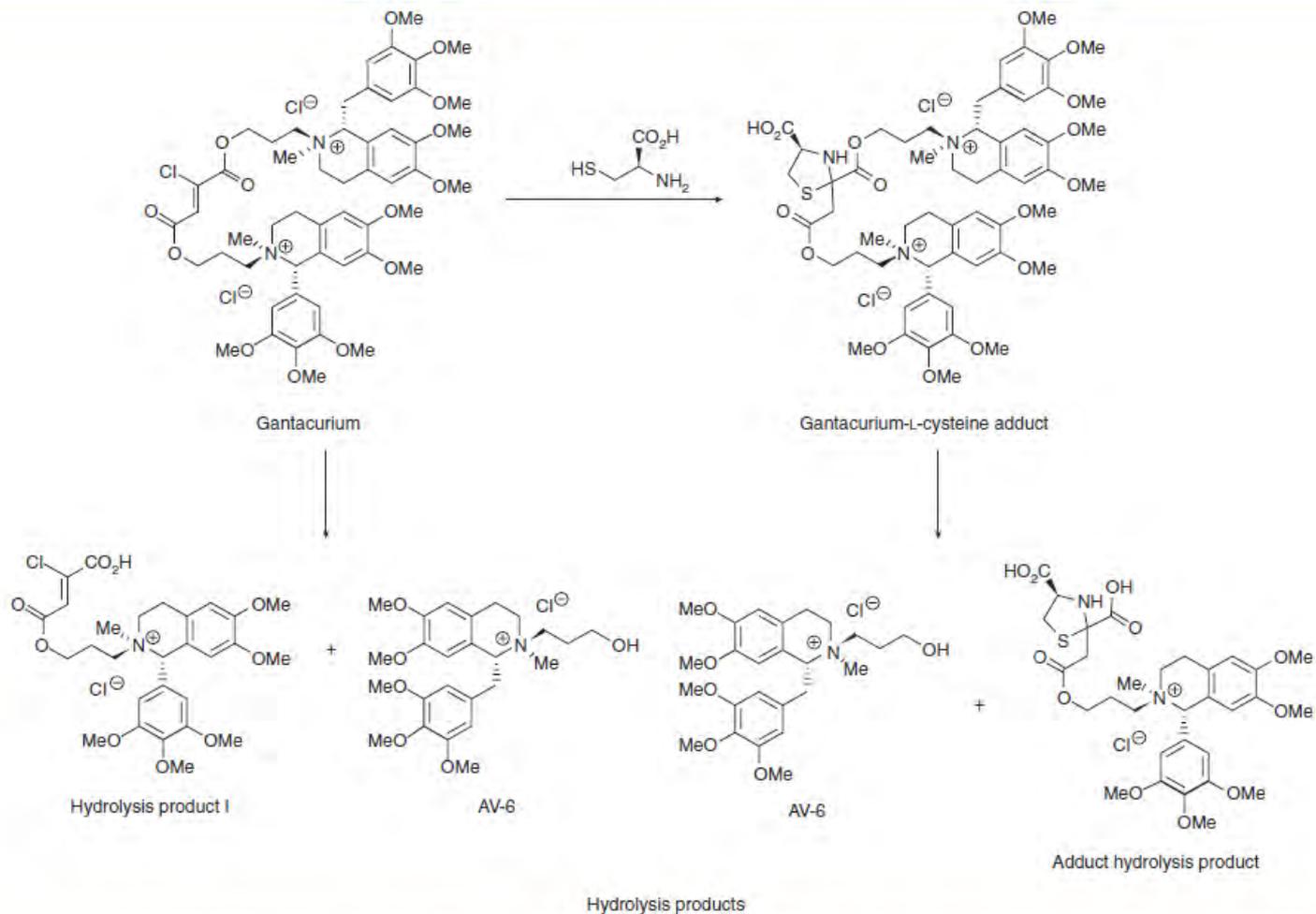


Fig 3 The inactivation of gantacurium occurs by two different pathways. At pH 7.4 and temperature 37 °C, the more rapid of these is adduction of cysteine to the olefinic double bond. The adduct then slowly undergoes hydrolysis. The second, slower means of breakdown is alkaline hydrolysis.