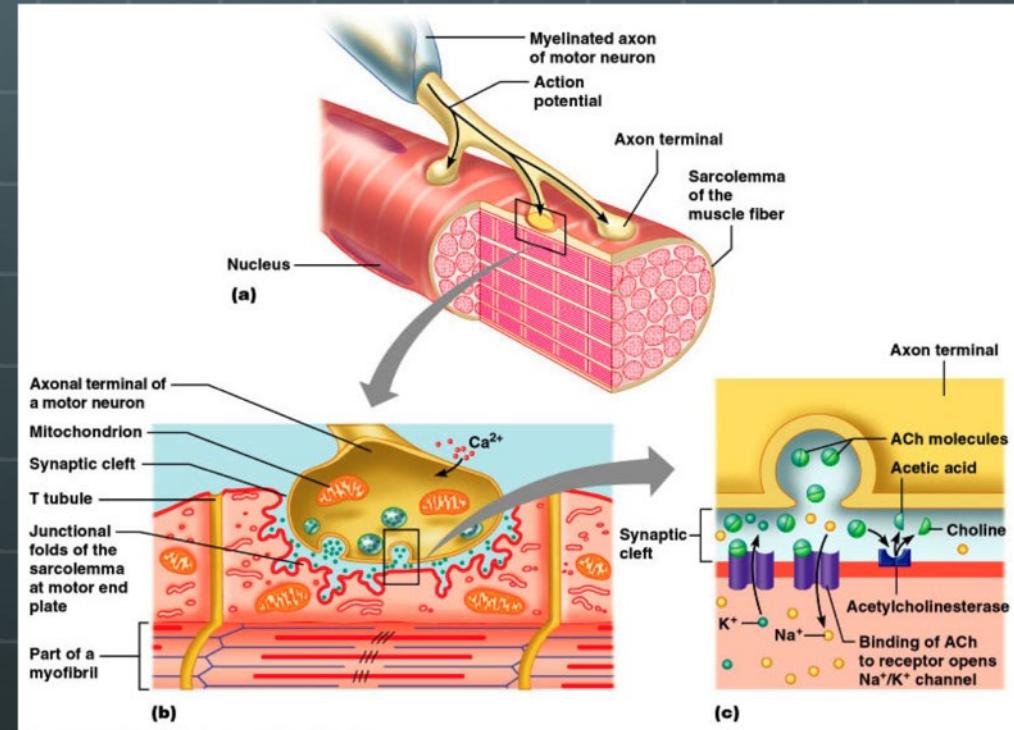


# Curares, antagonistes et monitoring neuromusculaire

Louis-Philippe Fortier  
CEMTL  
31 octobre 2024

# La jonction neuromusculaire



# Points clé

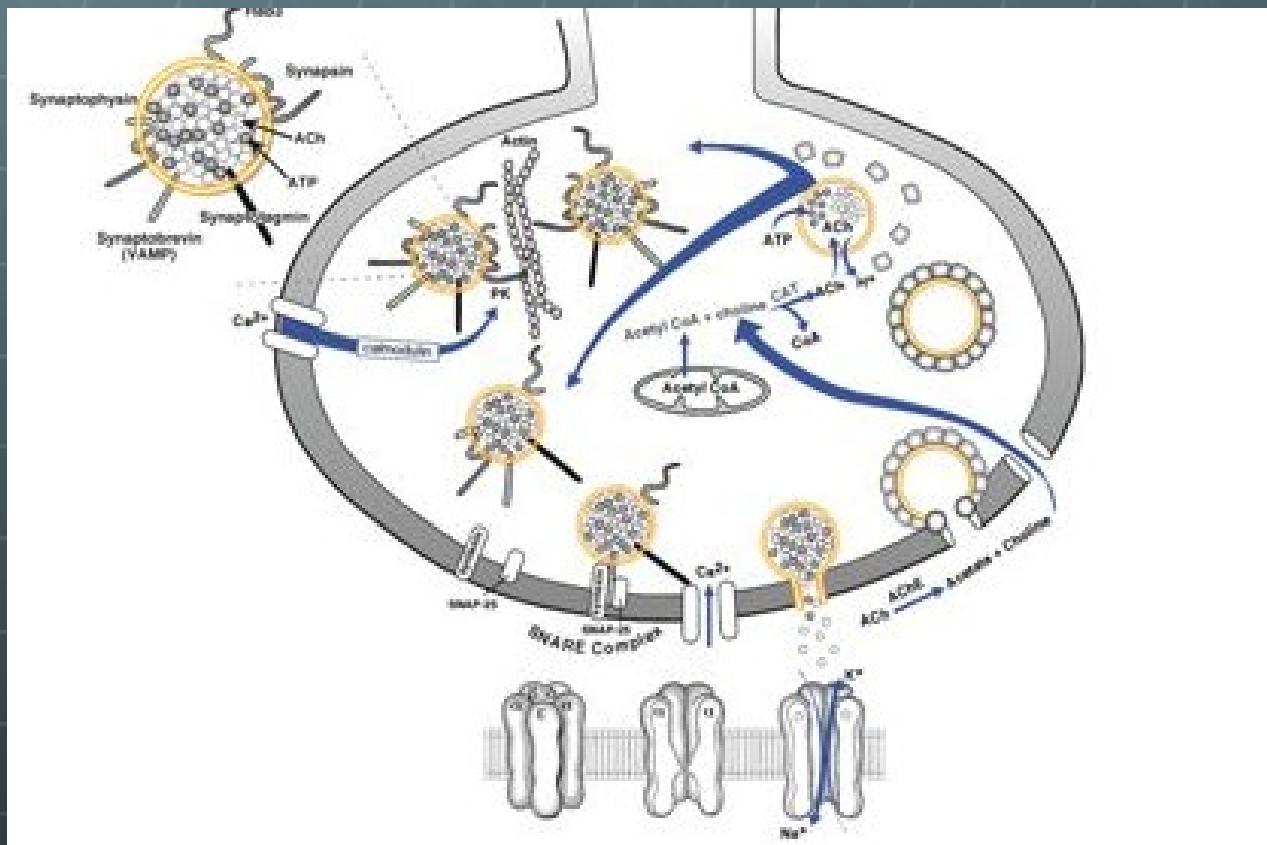
- Raison d'utilisation des relaxants musculaires
- Limites de la relaxation musculaire
- Pharmacologie
  - Séquence rapide vs Intubation difficile
  - Dépolarisant/non-dépolarisants
  - Interactions
- Monitoring
  - Objectif/subjectif
  - ST/TOF/PTC

# Points clé

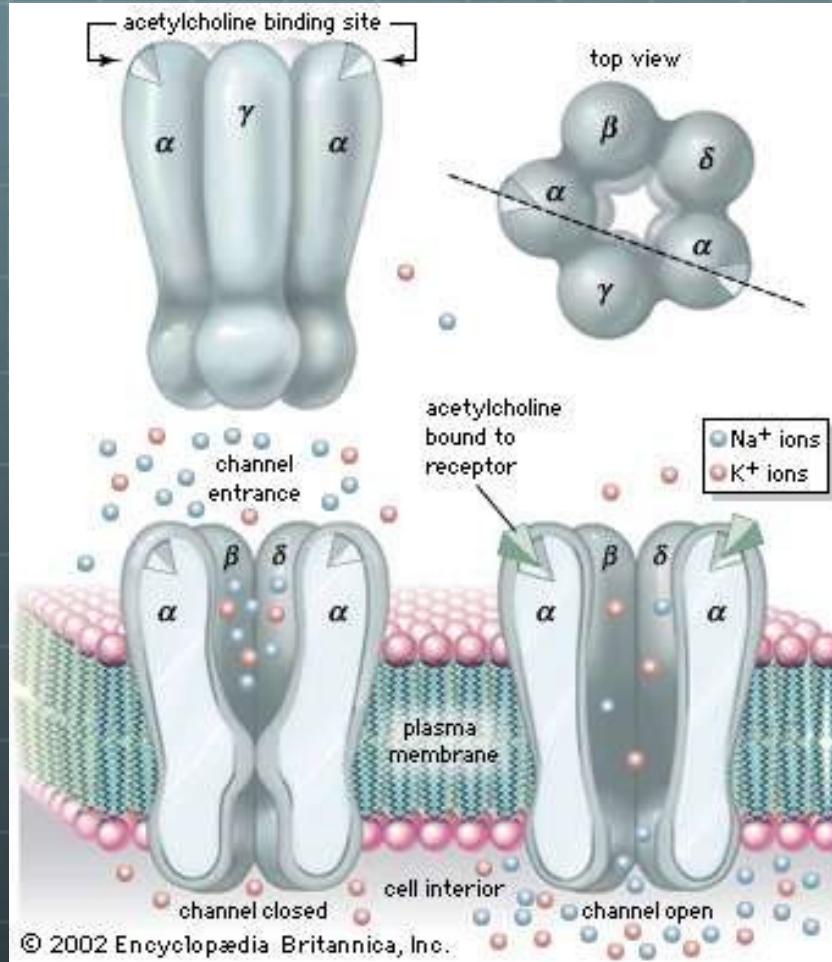
- ➊ Renverse
  - ➌ But
  - ➋ Après une dose de sugammadex
  - ➍ 3 options

# Physiologie neuromusculaire

# Jonction neuromusculaire



# Récepteur à acétylcholine



2 types

adulte ( $\epsilon$ ) et fœtal ( $\gamma$ )

Adulte: Ouverture plus courte  
Conductance prolongée

# Potentiel d'action

## Potentiel d'action

-  Libération de 200-500 vésicules
-  Ouverture de 400 000 récepteurs
-  Entrée Na et Ca
-  Sortie K

## Marge de sécurité

-  10-20 millions de récepteurs
-  2-5 millions de molécules
-  Curarisation détectable si 70-75% des récepteurs bloqués

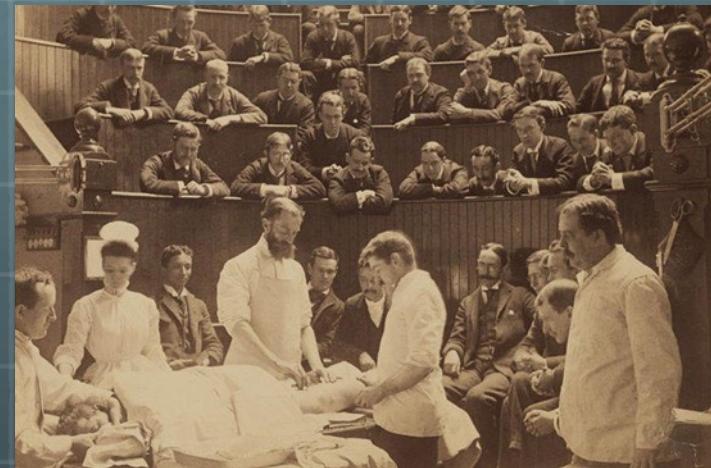
## Cessation du message

-  Acétylcholine : Acétylcholinestérases



# Histoire

- ➊ 1ere utilisation chez l'humain 1912  
Chirurgien : Arthur Läwen



- ➋ Étude POPULAR 2018
  - ➌ Epub
  - ➍ The use of neuromuscular monitoring ( $OR_{adj}$  1·31, 95% CI 1·15–1·49;  $ARR_{adj}$  –2·6%, 95% CI –3·9 to –1·4) and the administration of reversal agents (1·23, 1·07–1·41; –1·9%, –3·2 to –0·7) were not associated with a decreased risk of postoperative pulmonary complications.
- ➎ Étude STRONGER 2020

# Histoire

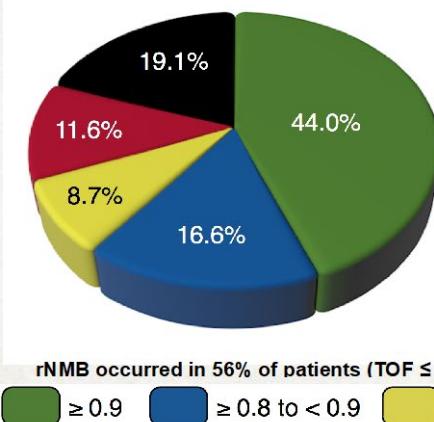


## Étude RECITE

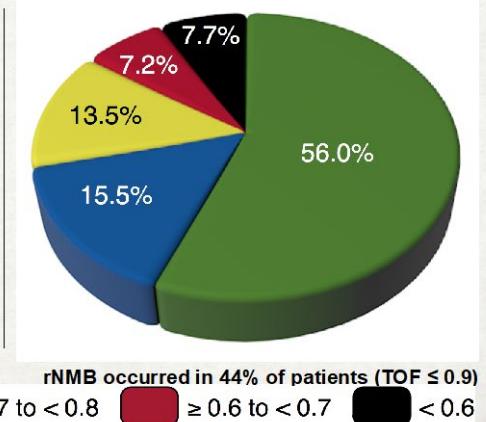
### RECITE STUDY

- Résultats

At tracheal extubation



Upon arrival in PACU



# Curares



## Molécules

- Structure chimique : ammonium quaternaires
  - Structure similaire à l'acétylcholine, alcaloïdes synthétiques
- Dépolarisant/Non dépolarisant
- Dépolarisant : Succinylcholine
- Non dépolarisant : 2 groupe pharmaco-chimiques
  - Benzylisoquinolinium
  - Gantacuronium (Adduction Cl/cystéine, formation d'un anneau hétérocyclique)
- Stéroïdes



## Mécanisme

- Non dépolarisant : 1 ligand
  - Pas de  $\Delta$  de conformation
- Dépolarisant : 1 ligand
  - Désensibilisation du récepteur
  - Inactivation du canal sodique voltage-Dépendant
  - Sortie de K, hyperpolarisation

# Curares



## Types de bloc



### Non dépolarisant

- ➊ Diminution de la force de contraction
- ➋ Épuisement à la stimulation répétitive
- ➌ Potentialisation post-tétanique



### Dépolarisant

- ➊ Diminution de la force de contraction
- ➋ Absence d'épuisement
- ➌ Absence de potentialisation post-tétanique
- ➍ Bloc Phase I et II
- ➎ Phase II : Activation de la pompe Na/K ATPase,  $\Delta$  de réponse à l'Ach, repolarisation avec Succ en place

# Succinylcholine



## Cibles

- JNM, Récepteurs nicotiniques, muscariniques



## Pharmacologie

- ED<sub>95</sub> 0,3mg/kg
- Retour à 90% du twitch : 9-13 min
- Hydrolyse immédiate à l'injection par butyrylcholinesterases
- Seulement 10% de la dose rejoint la JNM
- Arrêt de l'effet lorsque la constante d'équilibre se renverse

# Butyrylcholinesterases

## Butyrylcholinesterases

-  **Synthétisées au foie**
-  **Diminution de 75% avant une prolongation de l'effet de la SUCC**
-  **Idem pour Mivacurium**

## Facteurs diminuant son activité

-  **Insuff hép. Sévère**
-  **Malnutrition**
-  **Grossesse/CO**
-  **IMAO**
-  **Drogues cytotoxiques**
-  **Anticholinesterase**
-  **Metoclopramide**
-  **En grossesse, 40% diminution de l'activité mais pas de prolongement de l'effet car il y a augmentation du Vd**

# Butyrylcholinesterases



## Phénotypes

- aN 1/2500 dans la population
- Caractérisé par inhibiteurs d'enzyme
  - Dibucaine
  - Fluoride
- Dubicaine
  - E1u/E1u; 70
  - E1a/E1a; 30, 4-8X durée, possible bloc de phase II
  - E1u/E1a; 40-60, 1-1,5X durée
- Fluoride
  - uu: 60
- Variante super hydrolyseur

# Succinylcholine

## Effets secondaires

- Cardiaque

- Diminution de la fréquence cardiaque
- R muscariniques cardiaques

- Ganglionnaire

- Ressemble à l'effet Ach
- Dysrythmies cardiaque

- Hyperkaliémie

- 0,5 mg/dL, pas augmentée en IRC

- Associée

- Brûlés

- Infection abdominale

- Acidose métabolique sévère

- Trauma crânien fermé

- Upregulation des R
- Hémiplégie
- Paraplégie
- Dystrophie musculaire
- Guillain-Barré

# Succinylcholine



## Effets secondaires

- Myoglobinurie
  - Pas d'effet normalement
    - Chez HTM, dystrophie musculaire
- Pression intra-oculaire
  - Évite si chambre antérieure ouverte mais
    - Pas d'effet dans série de 73 pts
- Pression intra-gastrique
  - Pas d'augmentation du risque RGO
- Pression intra-cranienne
  - Ok avec precurarisation
- Myalgies
  - Precurarisation, Xylocaine IV, AINS
  - Il y a des myalgies sans Succ
- Spasme du masseter
  - Sans HTM

# Succinylcholine



François Donati



Précurarisation

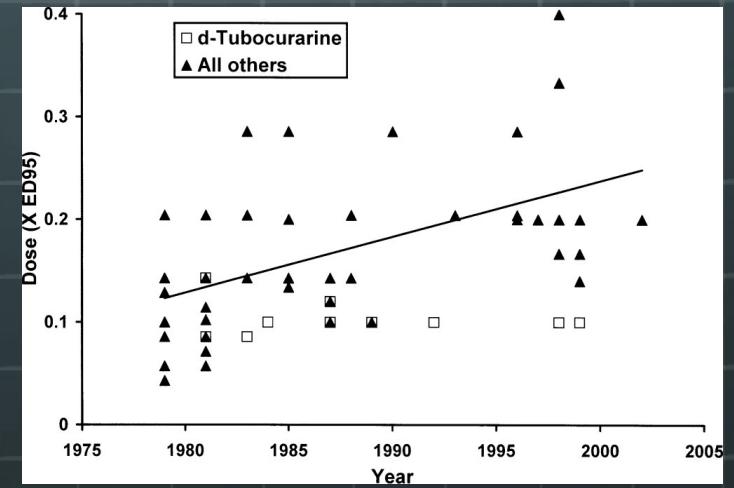


Dose inflation

Anesthesiology 2006; 105:222-3

© 2006 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

## Dose Inflation When Using Precurarization



# Succinylcholine



François Donati



Précurarisation



The right dose

## ◆ EDITORIAL VIEWS

Anesthesiology 2003; 99:1037-8

© 2003 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

CANADIAN JOURNAL OF ANAESTHESIA

Our intubating scores were lower (80% good or excellent conditions) compared with some other studies (over 95% good or excellent conditions).<sup>4,14,21</sup>

## *The Right Dose of Succinylcholine*

**Méthodes :** Soixante patients ASA I et II programmés pour une chirurgie non urgente ont été anesthésiés avec du midazolam, du fentanyl, du propofol et de l'isoflurane. Ils ont été assignés aléatoirement et en double aveugle à trois groupes : le groupe ROC-3 min ( $n = 22$ ) a reçu le rocuronium  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  3 min avant la succinylcholine  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; le groupe ROC-1,5 min ( $n = 20$ ) a reçu le rocuronium  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  1,5 min avant la succinylcholine  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  et le groupe NO ROC ( $n = 18$ ) n'a pas reçu de rocuronium. Un même médecin non informé de la randomisation a effectué l'intubation. Un accéléromètre a servi à mesurer le bloc neuromusculaire au niveau de l'adducteur du pouce.

**Résultats :** L'incidence des fasciculations était plus faible dans les groupes ROC-3 min (9%) et ROC-1,5 min (30%) que dans le groupe NO ROC (83%;  $P < 0,001$ ). Les fasciculations étaient aussi moins intenses dans les deux groupes prétraités mais sans différence statistique entre 3 et 1,5 min. Les conditions d'intubation, la vitesse d'installation et la durée d'action du bloc à la succinylcholine ne différaient pas entre les trois groupes.

**Conclusion :** L'administration de rocuronium, que ce soit 1,5 ou 3 min avant la succinylcholine, peut réduire l'incidence et l'intensité des fasciculations associées à l'application de la succinylcholine.

# Nondépolarisants

## Pharmacologie

### Benzylisoquinolinium

#### Atracurium

- 10 isomères, 3 groupe géométriques

- Réaction de Hoffman 75% de la clearance totale

- Métabolite Laudanosine

- Excrétion foie: 70% diminuée en obstruction biliaire,  
rein 30%

- Traverse la BHE, effet stimulant ad convulsions

#### Cis-Atracurium

- 4X plus puissant que Atrac

- Clearance rénale 16%

#### Mivacurium

- Clearance par butyrylcholinesterases, 85% du taux de Succ

# Nondépolarisants

## Pharmacologie

### Benzylisoquinolinium

-  Gantacuronium
-  Isomère unique
-  Très courte action
-  Onset rapide
-  Indice thérapeutique élevé
-  Renverse par adduction cystéine et hydrolyse pH dépendante

# Nondépolarisants

## Pharmacologie

### Stéroïdes

#### Pancuronium

Vagolytique

Inhibiteur des butyrylcholinesterases

Clearance

rein : 40-60%

Foie : 15-20%

Bile : 11%

#### Vecuronium

Clearance

Rénale 30%

Bile 30-40%

#### Rocuronium

Clearance

Majorité biliaire

Inchangé via le rein 30%

# Pharmacologie



## Puissance



### Notion ED50 ED95

- ED50 plus précis, intervalles de confiance plus serrés**
- ED95 utilisé plus couramment**
- ED95, dose insuffisante en clinique**
  - Dose moyenne, insuffisante pour patient résistant**
  - Tous les muscles n'ont pas la même sensibilité**
  - Augmentation de la dose diminue l'onset**

# Pharmacologie



## Puissance

### Facteurs qui augmentent la puissance

- Halogénés
  - Augmentent la durée, diminue la dose nécessaire
  - DES>SEVO
  - Mécanisme central via motoneurones alpha
- Antibiotique
  - Effet présynaptique bloc la relâche d'Ach
    - Aminoglycoside, Clindamycine, Metronidazole
  - Postsyaptique
    - Tetracycline
- Hypothermie
- Hypermagnésémie
- Anesthésiques locaux
- Antiarythmiques
  - Quinidine

# Pharmacologie

## Puissance

- Facteurs qui diminuent la puissance
  - Anticonvulsivants
    - Augmente la clearance
    - Chélation par  $\alpha$  acide glycoprotéine
  - Hyperparathyroïdie

## Onset

### Dépend

- Dose
- Perfusion, Débit cardiaque
- Puissance
- Plus rapide
  - Diaphragme, Larynx, VAS, MS/MI

Buffered diffusion

haute affinité

haute densité de R

Liaison répétitives

## Relation : Puissance-Onset

- Taux d'équilibration Plasma/Biophase
- À dose équivalente
- Plus molécule est faible, plus il y aura de molécules

# Pharmacologie

- Durée d'action
  - Mesurée à un retour de 25% du twitch, correspond au moment où le patient sera renversable
  - Durée d'action vs  $1/2$ vie d'élimination
    - Si forte redistribution , durée beaucoup plus courte que  $1/2$ vie E (Pancu vs Rocu)
    - Miva, atrac, absence de pharmacocynétique de redistribution
  - Effet de dose répétées
  - Solubilité des curares
    - Hydrosolubles, VD 0,2-0,4 L/kg
    - Volume extracellulaire
    - Attention : obèses, vieux

# Pharmacologie



## Effets néfastes

- Curares 10,8% des réactions aux Rx
- 7,3% de la mortalité

## Autonomique

- Muscariniques
  - Inhibition des mécanismes de feed-back négatif
- Histaminiques (durée 1-5 min.)
  - Libération 200-300X le taux normal
  - Rougeur de la peau
  - Diminution de la TA/résistances vasculaires
  - Augmentation de la fréquence cardiaque
  - Bronchospasme

# Pharmacologie

## Effets néfastes

### Allergies

#### Réactions

##### Anaphylactiques

1/1000-1/25 000

Mortalité 5%

##### Anaphylactoïdes

Dépend de la dose

#### Réactivité croisée

##### Nourriture

##### Cosmétique

##### Désinfectant

##### Matériaux

Exemple de cas fameux

PHOLCODINE

# Pharmacologie

- ➊ Mélanges
  - ➌ Curiosité
    - ➍ 1<sup>er</sup> agent administré donne ses caractéristiques de durée au 2<sup>e</sup>
- ➋ Nouveau agents
  - ➌ Gantacurium, non commercialisé
    - ➍ Antagonisable avec cysteine
  - ➌ CWoo2
    - ➍ Idem à Gantacurium, en développement

# Pharmacologie

## Agent de renverse

### Compétitifs

- Utilise l'augmentation de la quantité d'Ach dans la gouttière synaptique
- Normalement 50% de l'Ach libéré est hydrolysé par AchE
- Action possible lorsque la constante d'équilibration du curare s'est inversée de la biophase vers le plasma

### Molécules

- Néostigmine
- Edrophonium
- Pyridostigmine

# Pharmacologie

- Agent de renverse
  - Compétitifs
  - Antagonisme compétitif à un effet plafond
  - Idéalement à l'apparition du 4<sup>e</sup> twitch au TOF
  - Dose maximale
    - Néostigmine : 75mg/kg
    - Edrophonium : 1,5mg/kg
  - Posologie
    - En paire selon leur profil pharmacocynétique
      - Neo/Glycopyrrolate, Edrophonium/atropine
- Excretion
  - Neo : 50% rénale
  - Edro : 75%
- Effets secondaires
  - Augmentation pan corporelle Ach
    - Cardiaque, muscariniques

# Pharmacologie

- Agent de renverse
- Effets secondaires
  - Augmentation pan corporelle Ach
    - Cardiaque, muscariniques, bradycardie
  - Pulmonaires
    - Bronchoconstriction (disputé)
  - Digestifs
    - Salivation
    - Transit, traitement :Syndrome d'Ogilvie
    - N+V (Méta-analyses)
      - 35 vs 50
- Limitations
  - Monitoring
  - Posologie
  - Effet plafond

# Pharmacologie

## Agent de renverse

### Sugammadex

- **Gamma dextrine**
- **Conformation tertiaire en cornet**
- **Site hydrophobe (chélation du curare)**
- **Site hydrophile enveloppe externe**
- **Forme un complexe avec les molécules stéroïdiennes**
  - **Affinité**
  - **Rocu > vecu > pancu**
  - **Taux de dissociation très bas**
    - **1/30 millions**

# Pharmacologie

## Agent de renverse

### Sugammadex

- Pharmacocinétique et métabolisme
- Biologiquement inactif
- Pas de liaison aux protéines plasmatiques/érythrocytes
- 75% élimination, inchangé dans l'urine
- Clearance augmente avec la dose
- Excrétion du complexe
  - 65-97% dose totale
  - 70% de la dose en 6 heures
  - > 90% en 24 heures
- Métabolisme presqu'inexistant

# Pharmacologie

## Agent de renverse

### Sugammadex

- Pharmacocinétique et métabolisme

- Renverse bloc léger/bloc profond

- 2 twitch au TOF : 2mg/kg

- 2 twitch au PTC : 4mg/kg

### Effet

- Renverse la constante d'équilibre, accélère la disparition du bloc

- Lorsqu'administré en dose adéquate

- Pas de recurarisation

# Monitoring



## Utilisation

- Moment de la renverse
- Détermination de la dose
- Suivi de l'effet
- Induction, renverse
- Pour la renverse
- Signes cliniques : NULS !!
  - Sortir la langue, Force inspi > 25 cm H<sub>2</sub>O
  - Levé de la tête 5 sec (possible avec TOF ratio = 0,6)

# Monitoring



## Utilisation



### Sites



#### Multiples



Trans palmaire, ulnaire, facial, péroné, tibial postérieur



## Analyse



### Subjective vs objective



## Cible



### TOF ratio < 0,9 associé à



Difficulté à parler, avaler



Dysfonction pharyngé, 4-5X le risque d'aspiration



Diminution de la stimulation ventilatoire hypoxique

# Monitoring



## Utilisation

- Paramètres de stimulation**

- Rhéobase (i)

- Chronaxie (d)

- 200ms

- Stimulation supramaximale**

- Selon les caractéristiques de chaque patient

- Stimulation directe et indirecte**

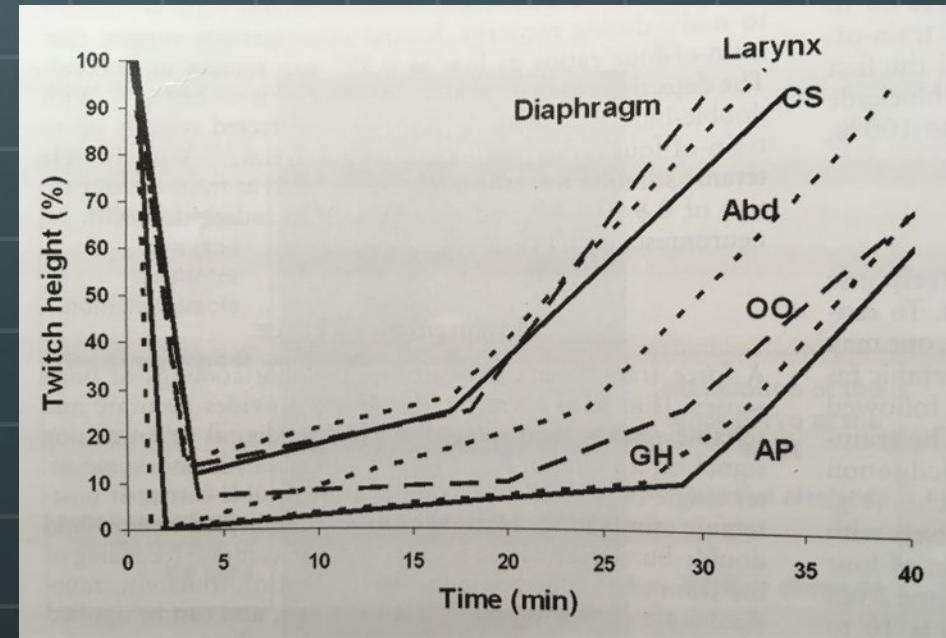
- À l'induction

# Monitoring

- Modes de stimulation
  - DBS
    - 3 twitch 50 Hz, pause 750 msec, 3 twitch 50Hz
  - TOF
    - 4 stimulation 2 Hz
  - PTC
    - Stimulation 50 Hz 5 sec, pause 3 sec, single twitch/sec
  - Stimulation Tétanique
    - 50Hz/100Hz
  - Single twitch

# Monitoring

- Sites de stimulation
- Groupes musculaires d'intérêt
  - Adducteur du pouce et muscles geniohyoides de la glotte
  - Décurisation
  - Sourcilier suit Diaphragme et adducteur des CV



# Monitoring

- Évaluation de la neuro-stimulation
- Subjective
  - Visuelle
    - 70% des récepteurs bloqués pour mesurer une relaxation musculaire
    - TOF limite de discernement T4/T1 0,4
    - DBS limite de discernement T4/T1 0,6
    - Stimulation Tétanique limite de discernement T4/T1 0,8

# Monitoring

- Évaluation de la neuro-stimulation
- Objectif
- Appareil
  - STIMULATEUR
    - Rhéobase/chronaxie
  - ÉLECTRODES
    - Chlorure d'argent, 3-4 cm, loin de l'effecteur
  - TRANSDUCTEUR
    - Accéléromètre planaire, 3D, piézo



The New Yorker

# Monitoring

- Évaluation de la neuro-stimulation

- Objective

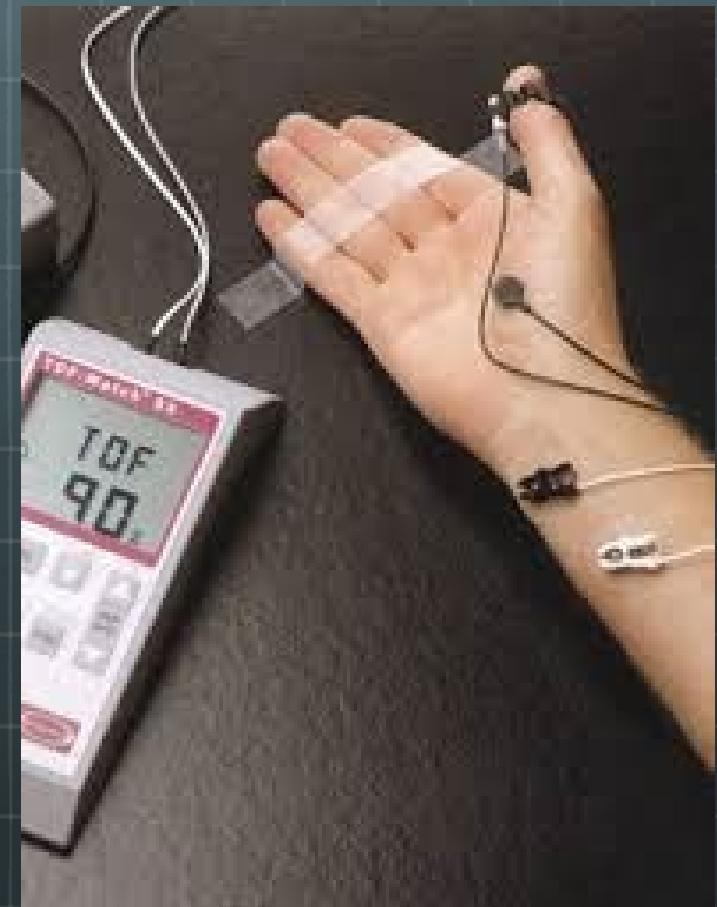
- Accélérométrie planaire

- Difficulté : 125% de la réponse de base post renverse

- Sensibles

- aux déplacement du site

- T°



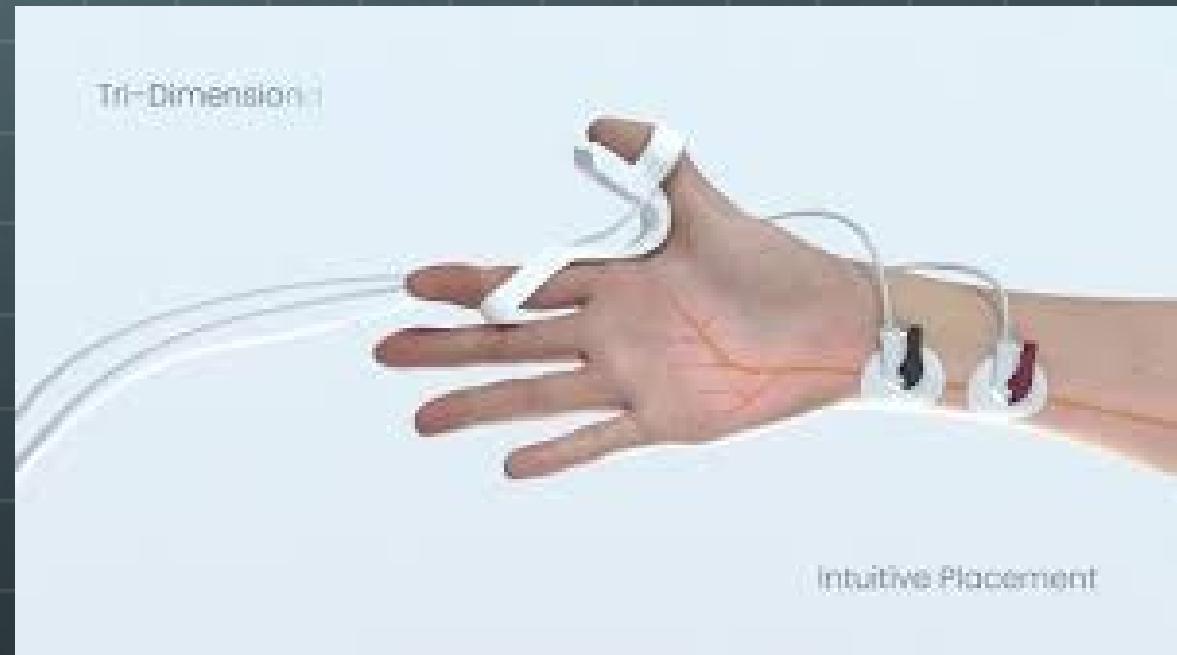
# Monitoring

- ➊ Évaluation de la neuro-stimulation
  - ➊ Cinemyographie
  - ➋ Piezo électrique
  - ➌ Mesure d'un voltage créé par une déformation d'un cristal



# Monitoring

- Évaluation de la neuro-stimulation
  - TOFSCAN 3D
  - Accélérométrie 3D



# Monitoring

- ➊ Évaluation de la neuro-stimulation
  - ➊ Que faire lorsqu'on a un bloc profond
  - ➊ 0/4 au TOF

# Monitoring

- ➊ Évaluation de la neuro-stimulation
  - ➊ Que faire lorsqu'on a un bloc profond
  - ➊ 0/4 au TOF
  - La réponse facile

# Monitoring



## Évaluation de la neuro-stimulation



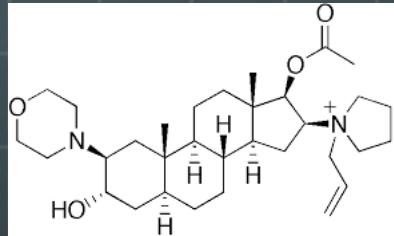
Que faire lorsqu'on a un bloc profond



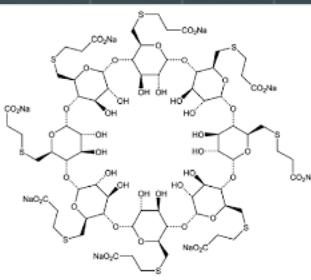
0/4 au TOF

La réponse facile

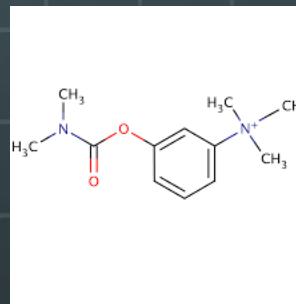
A



B



C



# Monitoring



## Évaluation de la neuro-stimulation



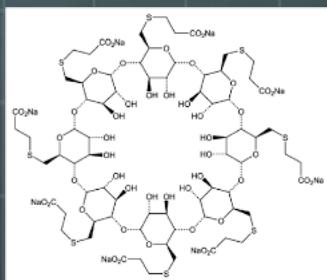
Que faire lorsqu'on a un bloc profond



0/4 au TOF

La réponse facile

B



# Monitoring

## Évaluation de la neuro-stimulation

- Que faire lorsqu'on a un bloc profond

- 0/4 au TOF

- La réponse facile

Mais si vous n'avez pas de Sugammadex?

# Monitoring

## Évaluation de la neuro-stimulation

- Que faire lorsqu'on a un bloc profond

- 0/4 au TOF

- La réponse facile

Mais si vous n'avez pas de Sugammadex?

PTC

# Monitoring

## Évaluation de la neuro-stimulation

- Que faire lorsqu'on a un bloc profond

- 0/4 au TOF

- La réponse facile

Mais si vous n'avez pas de Sugammadex?

PTC

Après cette mesure quand peut-on refaire un TOF ?

# Monitoring

## Évaluation de la neuro-stimulation

- Que faire lorsqu'on a un bloc profond
- 0/4 au TOF
- La réponse facile

Mais si vous n'avez pas de Sugammadex?

PTC



REPORTS OF ORIGINAL INVESTIGATIONS

Performing post-tetanic count during rocuronium blockade has limited impact on subsequent twitch height or train-of-four responses

# Monitoring



## Évaluation de la neuro-stimulation



### Que faire lorsqu'on a un bloc profond



REPORTS OF ORIGINAL INVESTIGATIONS

**Performing post-tetanic count during rocuronium blockade has limited impact on subsequent twitch height or train-of-four responses**

**David Hakim, MD • Pierre Drolet, MD • François Donati, PhD, MD • Louis-Philippe Fortier, MD**

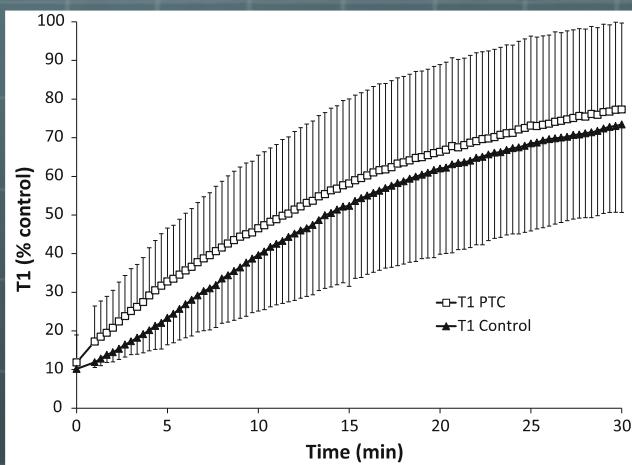
Received: 10 July 2015 / Revised: 18 January 2016 / Accepted: 11 February 2016 / Published online: 26 February 2016  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2016

# Monitoring

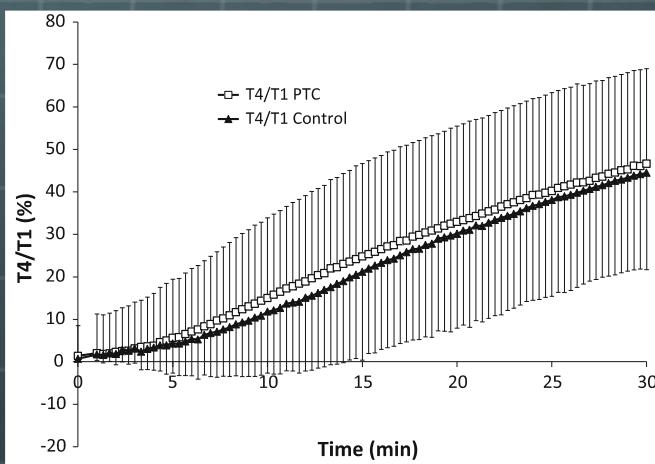


REPORTS OF ORIGINAL INVESTIGATIONS

## Performing post-tetanic count during rocuronium blockade has limited impact on subsequent twitch height or train-of-four responses



**Fig. 1** First twitch height (T1), expressed as % of respective control, in the control arm and in the arm where post-tetanic count (PTC) stimulation was applied. Bars denote standard deviation



**Fig. 2** Train-of-four ratio (T4/T1), expressed as %, in the control arm and in the arm where post-tetanic count (PTC) stimulation was applied. Bars denote standard deviation



WHO WANTS TO BE A  
**MILLIONAIRE**  
WHO WANTS TO BE A

The logo features a circular emblem with a purple border containing the words "WHO WANTS TO BE A" at the top and bottom. In the center is a stylized yellow flower or sunburst design with blue and green highlights. Below the emblem, the word "MILLIONAIRE" is written in large, bold, white capital letters.



 Phone a friend



-  Phone a friend
  
-  50-50



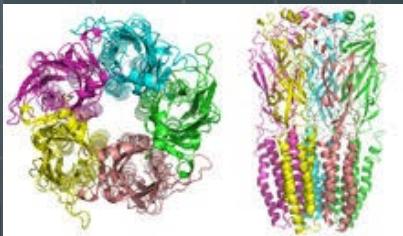
- Phone a friend
- 50-50
- Ask the audience



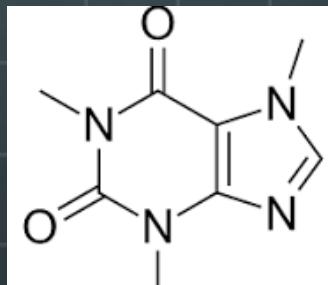
Lequel n'a pas de relation avec



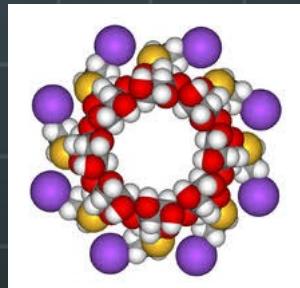
A



B



C



D





➊ Quel est le plus ancien dispositif

A



B



C



D





1970  
1972  
1976  
1847

🌐 Quel est le plus ancien dispositif

A



B



C



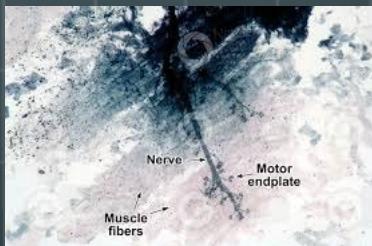
D



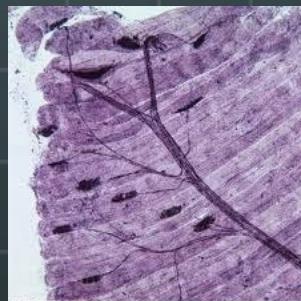


Laquelle n'est pas une JNM de mammifère

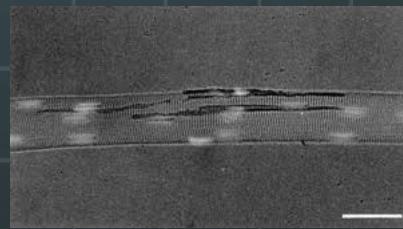
A



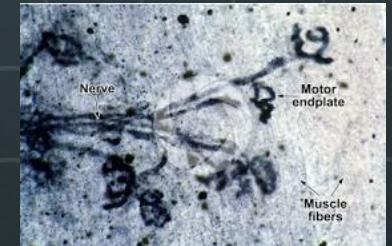
B



C



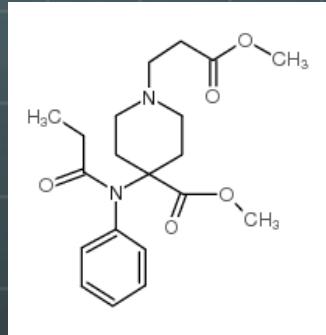
D



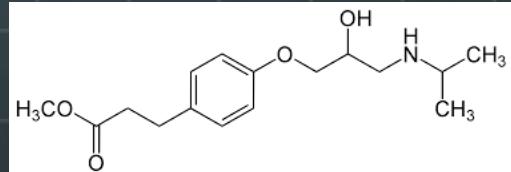


Laquelle n'est pas la cible d'une estérase

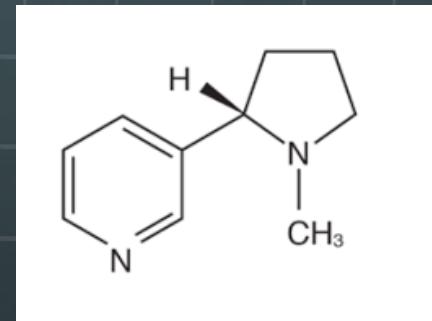
A



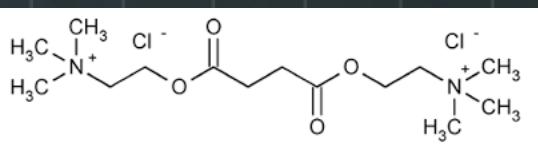
B



C



D



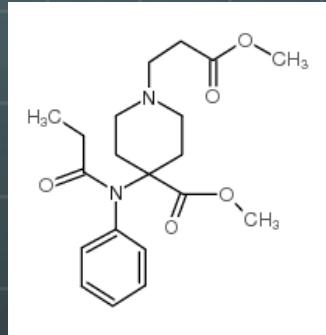


remifentanil  
esmolol  
nicotine  
succinylcholine

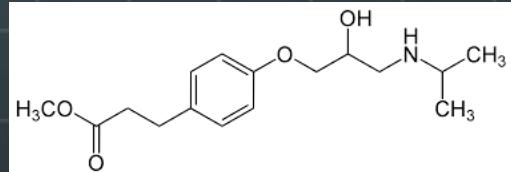


Laquelle n'est pas la cible d'une estérase

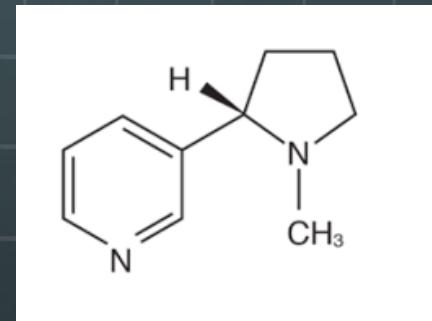
A



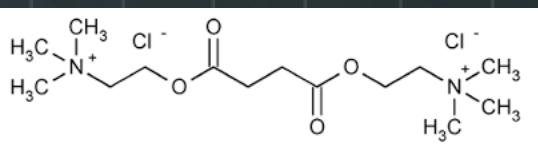
B



C



D





# Questions