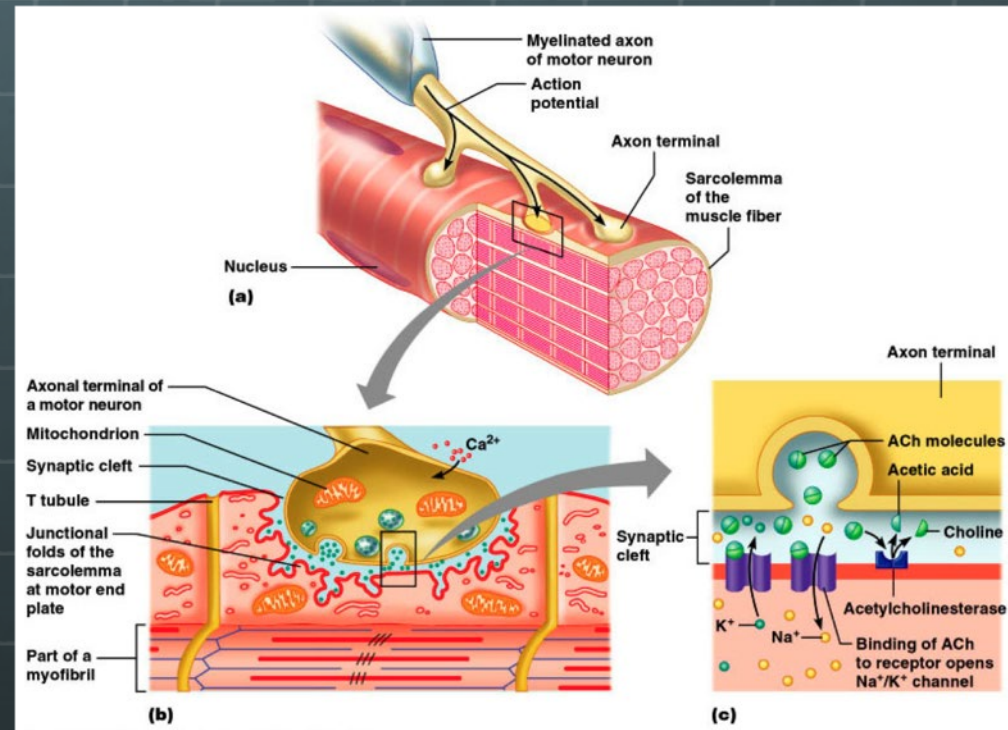


Curares, antagonistes et monitoring neuromusculaire

Louis-Philippe Fortier
CEMTL

31 octobre 2024

La jonction neuromusculaire



Points clé

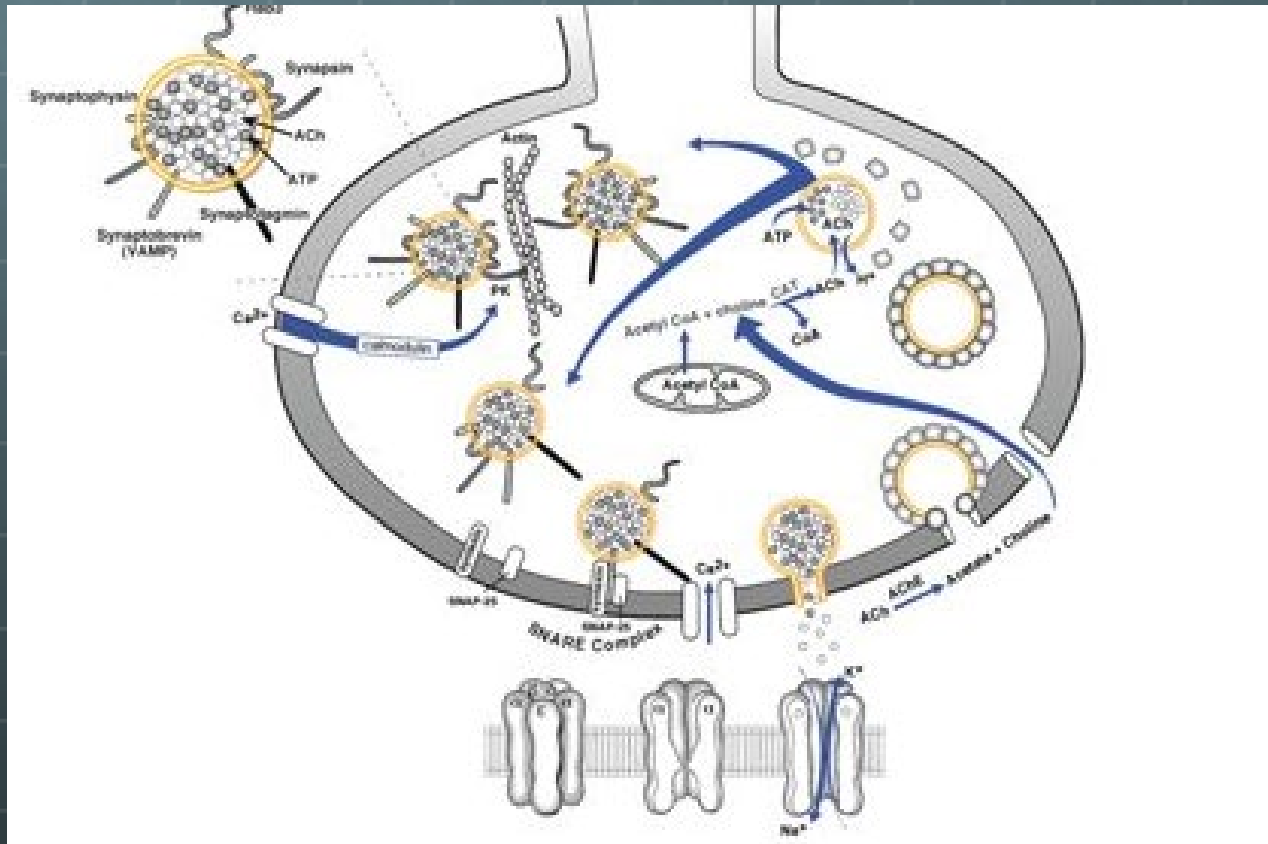
- Raison d'utilisation des relaxants musculaires
- Limites de la relaxation musculaire
- Pharmacologie
 - Séquence rapide vs Intubation difficile
 - Dépolarisant/non-dépolarisants
 - Interactions
- Monitoring
 - Objectif/subjectif
 - ST/TOF/PTC

Points clé

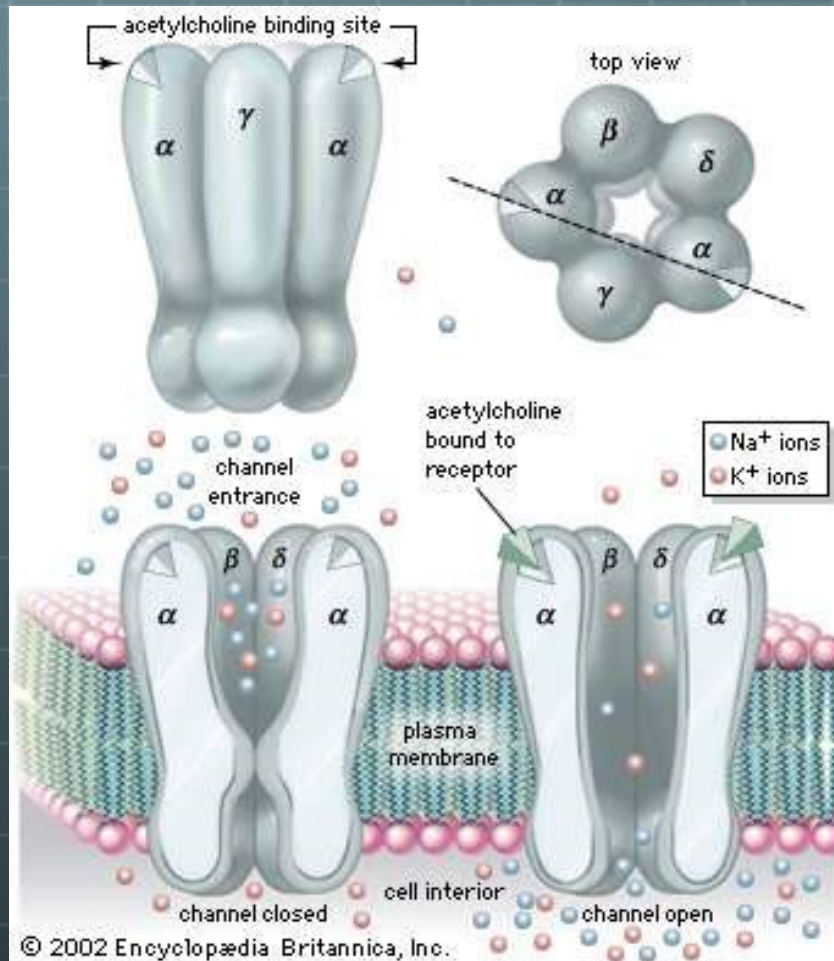
- Renverse
 - But
 - Après une dose de sugammadex
 - 3 options

Physiologie neuromusculaire

Jonction neuromusculaire



Récepteur à acétylcholine



2 types

adulte (ϵ) et foetal (γ)

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

- 1ere utilisation chez l'humain 1912
- Chirurgien : Arthur L  wen

-   tude POPULAR 2018

- Epub

- 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.

-   tude STRONGER 2020



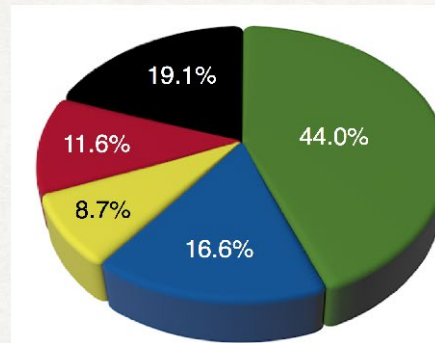
Histoire

🌐 Étude RECITE

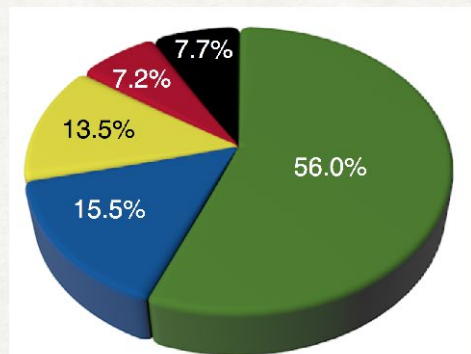
RECITE STUDY

- Résultats

At tracheal extubation



Upon arrival in PACU



rNMB occurred in 56% of patients (TOF \leq

≥ 0.9

≥ 0.8 to < 0.9

≥ 0.7 to < 0.8









≥ 0.6 to < 0.7

< 0.6







rNMB occurred in 44% of patients (TOF ≤ 0.9)

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 Δ de conformation
-  Dépolarisant : 1 ligand
 -  Désensibilisation du récepteur
 -  Inactivation du canal sodique voltage-Dépendant
 -  Sortie de K, hyperpolarisation






Curares

Types de bloc

Non dépolarisant

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

Dépolarisant






-  Diminution de la force de contraction
-  Absence d'épuisement
-  Absence de potentialisation post-tétanique
-  Bloc Phase I et II
-  Phase II : Activation de la pompe Na/K ATPase, Δ de réponse à l'Ach, repolarisation avec Succ en place

Succinylcholine

Cibles

-  JNM, Récepteurs nicotiques, muscariniques

Pharmacologie

-  ED₉₅ 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












-  Anticholinestérase

-  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

-  Brulés
-  Infection abdominales
-  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

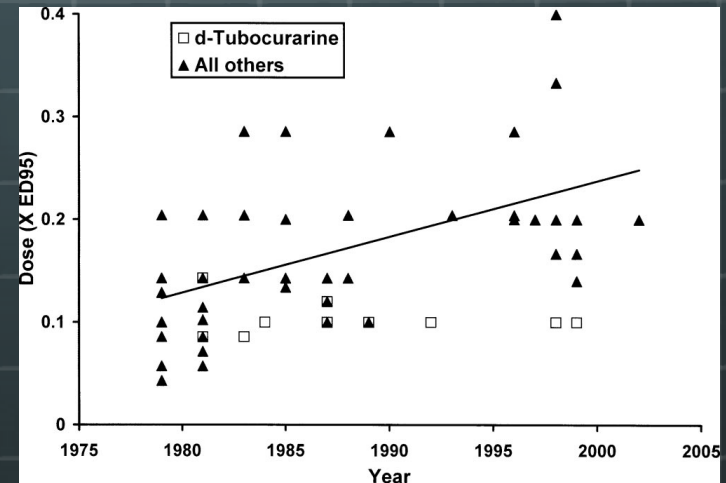


Dose inflation

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

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) 4,14,21

◆ EDITORIAL VIEWS

Anesthesiology 2003; 99:1037-8

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

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 mg·kg⁻¹ 3 min avant la succinylcholine 2 mg·kg⁻¹ ; le groupe ROC-1,5 min (n = 20) a reçu le rocuronium 0,05 mg·kg⁻¹ 1,5 min avant la succinylcholine 2 mg·kg⁻¹ et le groupe NO ROC (n = 18) n'a pas reçu de rocuronium. Un même médecin non informé de la randomisation a évalué la qualité de 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. Il faut cependant attendre 3 minutes avant l'administration de succinylcholine pour obtenir une intubation optimale.

Nondépolarisants

- Pharmacologie

- Benzyloquinolinium

- Atracurium

- 10 isomères, 3 groupe géométriques

- Réaction de Hoffman 75% de la clairance 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

- Clairance rénale 16%

- Mivacurium

- Clairance par butyrylcholinestérases, 85% du taux de Succ

Nondépolarisants

Pharmacologie

Benzyloquinolinium

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



Postsynaptique



Tetracycline



Hypothermie



Hypermagnésémie



Anesthésiques locaux



Antiarythmiques



Quinidine

Pharmacologie



Puissance



Facteurs qui diminuent la puissance



Anticonvulsivants



Augmente la clearance



Chélation par α 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 équipotente



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 renversible
 - **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

Autonominique

-  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

Mélanges

Curiosité

-  1^{er} agent administré donne ses caractéristiques de durée au 2^e

Nouveaux agents

Gantacurium, non commercialisé

-  Antagonisable avec cysteine




CW002

-  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^e 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 presque 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 H₂O



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)



200msec



Stimulation supramaximale



Selon les caractéristiques de chaque patient



Stimulation directe et indirecte



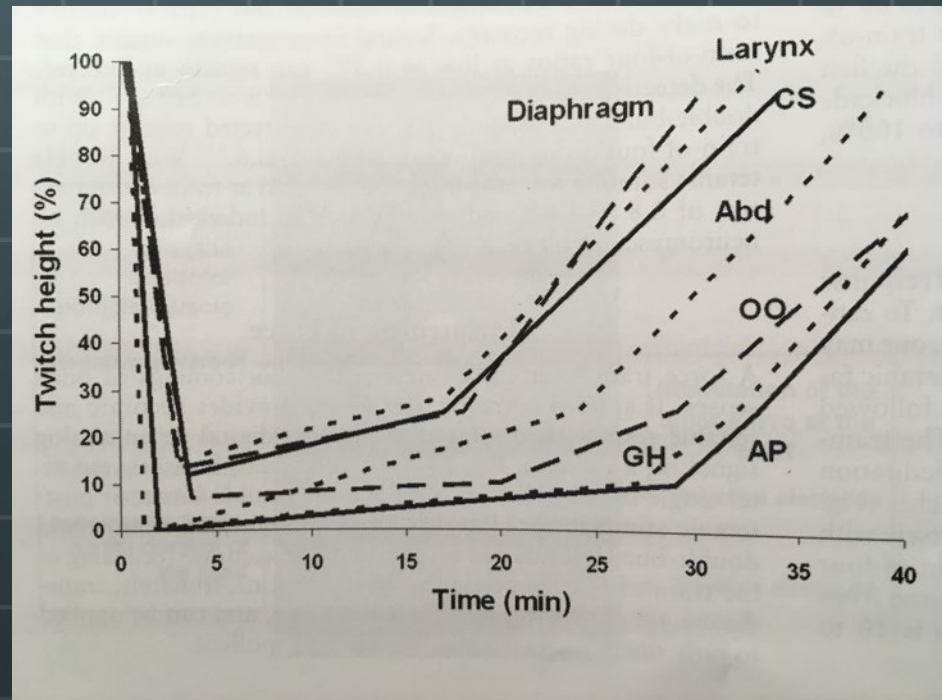
À l'induction

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 geniohyoïdes 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 T_4/T_1 0,4
 - DBS limite de discernement T_4/T_1 0,6
 - Stimulation Tétanique limite de discernement T_4/T_1 0,8

Monitoring

- Évaluation de la neuro-stimulation

- Objective

- Appareil

- STIMULATEUR

- Rhéobase/chronaxie

- ÉLECTRODES

- Chlorure d'argent, 3-4 cm, loin de l'effecteur

- TRANSDUCTEUR

- Accéléromètre planaire, 3D, piézo



The New Yorker

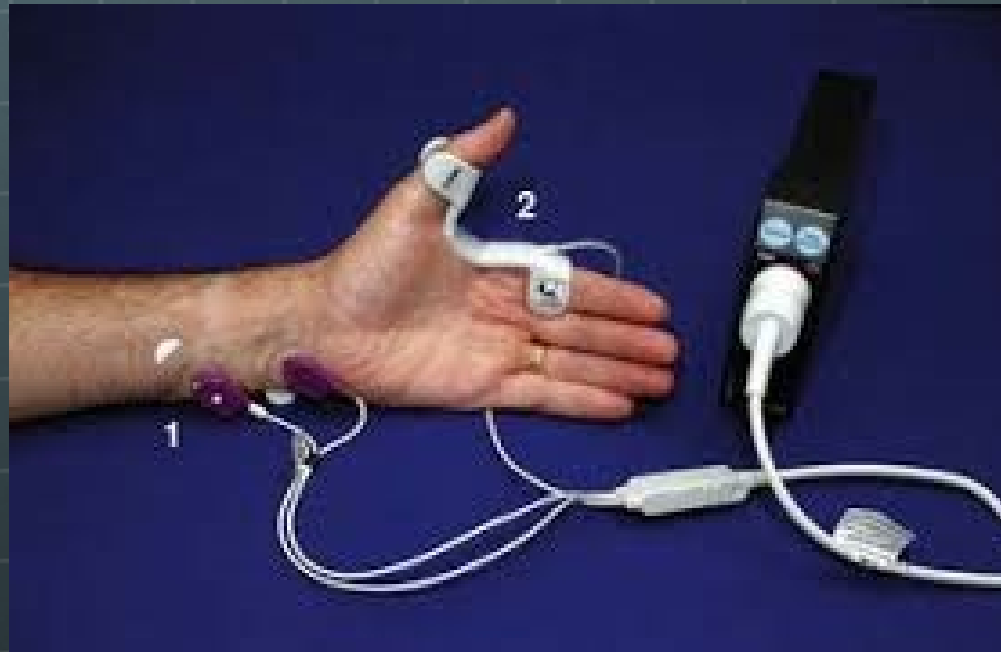
Monitoring

- Évaluation de la neuro-stimulation
- Objective
 - Accélérométrie planaire
 - Difficulté : 125% de la réponse de base post renverse
 - Sensibles
 - aux déplacement du site
 - T°



Monitoring

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



Monitoring

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



Monitoring

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

Monitoring

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

Monitoring

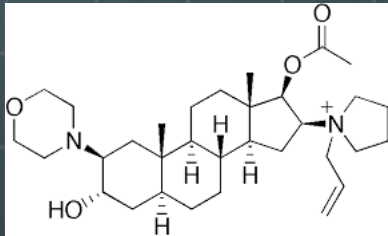
🌐 Évaluation de la neuro-stimulation

🌐 Que faire lorsqu'on a un bloc profond

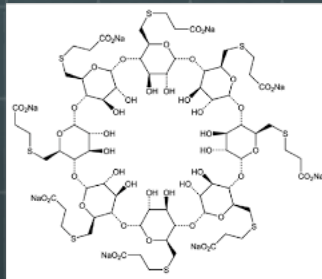
🌐 0/4 au TOF

La réponse facile

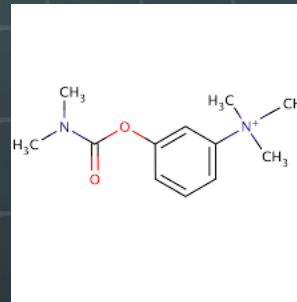
A



B




C



Monitoring

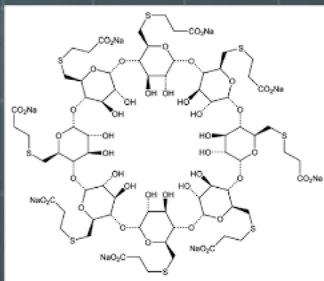
Évaluation de la neuro-stimulation

 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

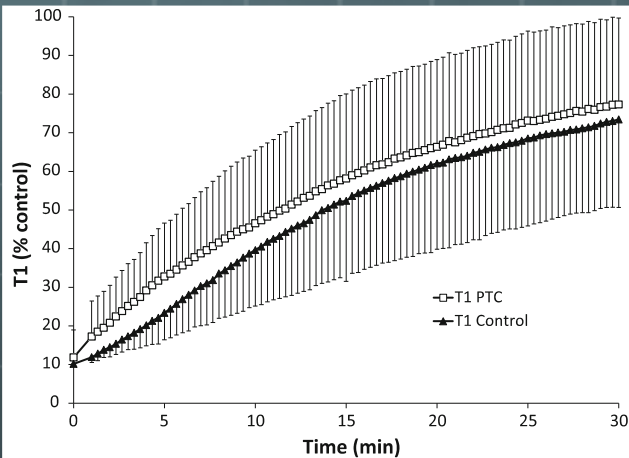


Fig. 1 First twitch height (T1), expressed as % of respective control, in the control arm and in the arm where post-tetanic count (PTC) stimulation was applied. Bars denote standard deviation.

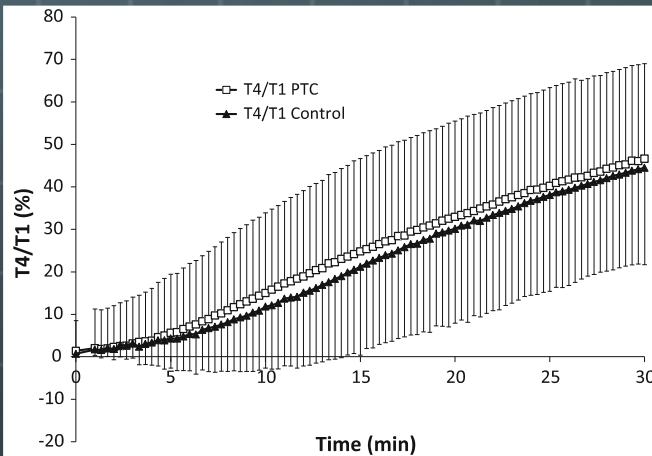


Fig. 2 Train-of-four ratio (T4/T1), expressed as %, in the control arm and in the arm where post-tetanic count (PTC) stimulation was applied. Bars denote standard deviation.





 Phone a friend



🌐 Phone a friend

🌐 50-50



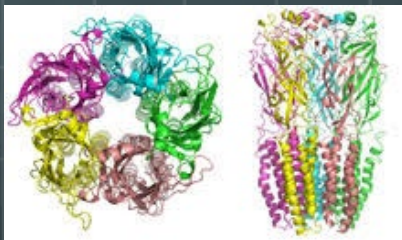
- 🌐 Phone a friend
- 🌐 50-50
- 🌐 Ask the audience



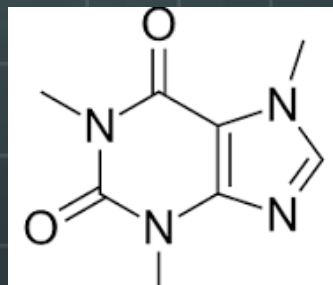
Lequel n'a pas de relation avec



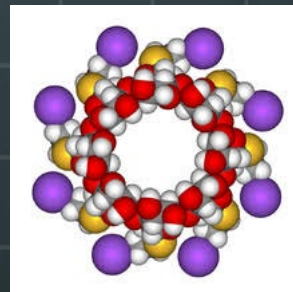
A



B



C



D





🌐 Quel est le plus ancien dispositif

A



B



C



D





1970
1972
1976
1847

🌐 Quel est le plus ancien dispositif

A



B



C



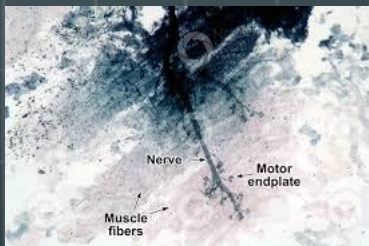
D





🌐 Laquelle n'est pas une JNM de mammifère

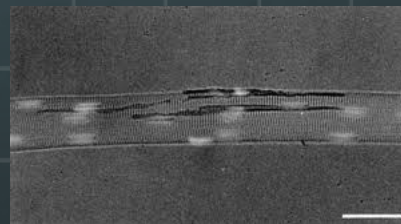
A



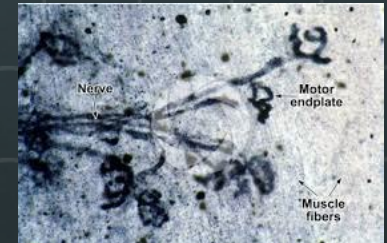
B



C



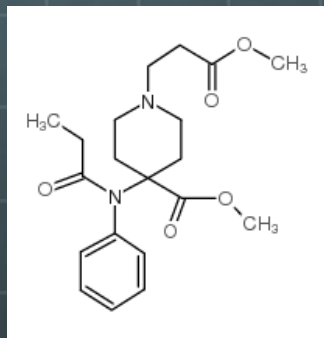
D



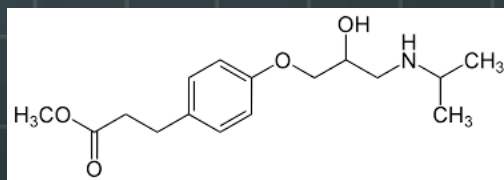


🌐 Laquelle n'est pas la cible d'une estérase

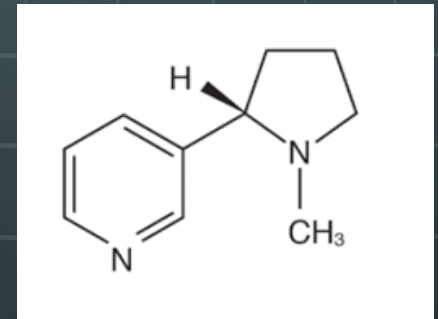
A



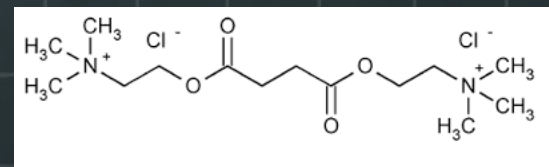
B



C



D

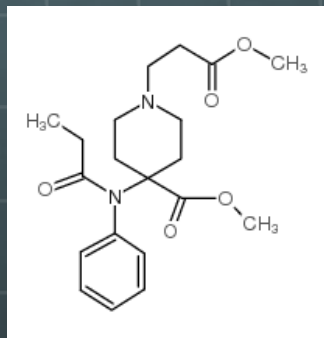




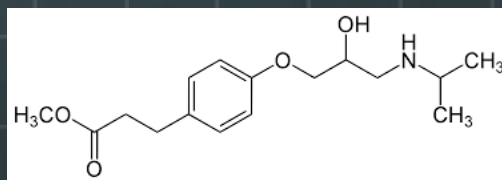
remifentanyl
esmolol
nicotine
succinylcholine

🌐 Laquelle n'est pas la cible d'une estérase

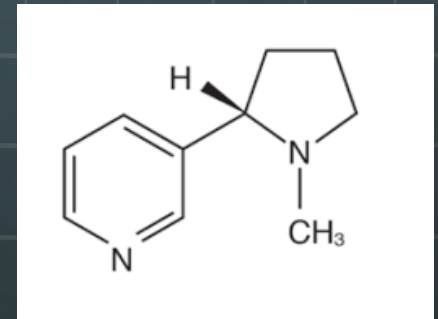
A



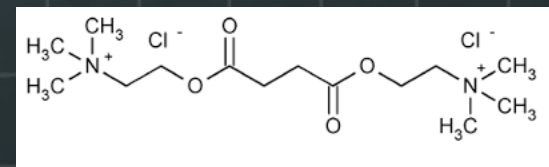
B



C



D





Questions