SESSION IADE
CURARES

Décurarisation

Dr Frédéric WIERRE
Pôle d'Anesthésie
CHRU de Lille

Diapositive 1

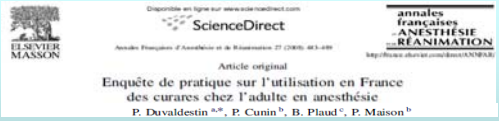
DECURARISATION PHARMACOLOGIQUE

Frédéric WIERRE
CHU Lille

Session IADE

JLAR 2009

Diapositive 2


ELSEVIER MASSON

ScienceDirect

annales françaises ANESTHÉSIE RÉANIMATION

Article original

Enquête de pratique sur l'utilisation en France des curares chez l'adulte en anesthésie

P. Duvaldestin [a,*], P. Cunin [b], B. Plaud [c], P. Maison [b]

9) En fin d'intervention après l'utilisation d'un curare non dépolarisant soit pour l'intubation, soit pour la chirurgie, réalisez-vous une antagonisation de la curarisation par la néostigmine ?

Toujours ❑ Souvent ❑ Parfois ❑ Jamais ❑

-6% toujours
-26% souvent
-55% parfois
-13% jamais

Diapositive 3

POURQUOI REVERSER LES CURARES?

→ LA CURARISATION RESIDUELLE

<u>Définition</u>: Rapport T4/T1 à l'adducteur du pouce < 0,9 lors du réveil de l'anesthésie

Diapositive 4

INCIDENCE DE LA CURARISATION RESIDUELLE EN FRANCE

British Journal of Anaesthesia 91 (3): 394–5 (2003)

BJA

SHORT COMMUNICATIONS

Residual curarization in the recovery room after vecuronium†

C. Baillard[1*], G. Gehan[1], J. Reboul-Marty[2], P. Larmignat[1], C. M. Samama[1] and M. Cupa[1]

568 patients consécutifs sur 3 mois curarisés par du vécuronium

T4/T1< 0,7 en SSPI: **42%** (239)

435 patients extubés au bloc → T4/T1< 0,7: **33%** (145)
→ T4/T1< 0,9: **62%** (271)

1 seul patient a bénéficié d'une décurarisation pharmacologique

Diapositive 5

INCIDENCE DE LA CURARISATION RESIDUELLE EN FRANCE

CLINICAL INVESTIGATIONS

Anesthesiology 2005; 98:1042–8 © 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Residual Paralysis in the PACU after a Single Intubating Dose of Nondepolarizing Muscle Relaxant with an Intermediate Duration of Action

Bertrand Debaene, M.D., Benoît Plaud, M.D.,† Marie-Pierre Dilly, M.D.,‡ François Donati, Ph.D., M.D., F.R.C.P.C.§*

526 patients sur une période de 8 mois → T4/T1<0,7: 85 (16%)
→ T4/T1 <0,9: 237 (45%)

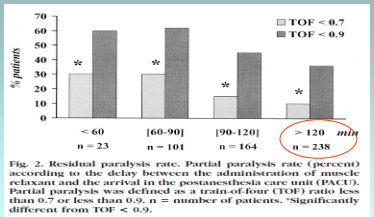


Fig. 2. Residual paralysis rate. Partial paralysis rate (percent) according to the delay between the administration of muscle relaxant and the arrival in the postanesthesia care unit (PACU). Partial paralysis was defined as a train-of-four (TOF) ratio less than 0.7 or less than 0.9. n = number of patients. *Significantly different from TOF < 0.9.

Diapositive 6

INCIDENCE DE LA CURARISATION RESIDUELLE EN FRANCE

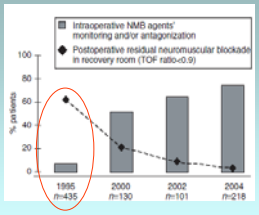
British Journal of Anaesthesia 95 (5): 622–6 (2005)
doi:10.1093/bja/aei240 Advance Access publication September 23, 2005

BJA

Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management

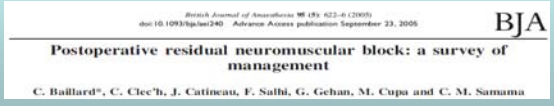
C. Baillard*, C. Clec'h, J. Catineau, F. Salhi, G. Gehan, M. Cupa and C. M. Samama

884 patients recevant un curare de durée d'action intermédiaire
surveillance sur 4 périodes de 3 mois de 1995 à 2004.



Diapositive 7

DETERMINANTS DE LA CURARISATION RESIDUELLE


British Journal of Anaesthesia 95 (5): 622–6 (2005)
doi:10.1093/bja/aei240 Advance Access publication September 23, 2005

BJA

Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management

C. Baillard*, C. Clec'h, J. Catineau, F. Salhi, G. Gehan, M. Cupa and C. M. Samama

-Absence de monitorage
-Absence de décurarisation pharmacologique
-Durée de la chirurgie

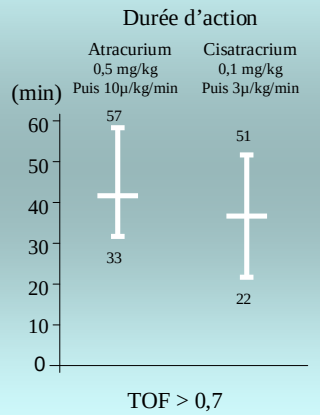
Table 4 Determinants of postoperative neuromuscular block, logistic regression. NMB, neuromuscular blocking. OR, odds ratio. CI, confidence interval

Variable	OR	95% CI	*P*-value
Absence of monitoring	2.671	[1.525–4.678]	0.0006
Absence of reversal	1.822	[1.041–3.190]	0.04
Duration of surgery	0.996	[0.993–0.999]	0.016
Dose of NMB agents	1.066	[0.825–1.378]	0.6
Age	0.997	[0.986–1.007]	0.5
Time from last NMB agent injection to TOF recording in PACU (min)	1.001	[0.998–1.003]	0.7

Diapositive 8

DETERMINANTS DE LA CURARISATION RESIDUELLE

- Variabilité inter-individuelle dans la durée d'action des curares favorisée par :
  - -Hypothermie
  - -Alcalose
  - -Agents halogénés
  - -Insuffisance rénale (rocuronium…)



Mellinghoff *et al.* Anesth Analg 1996

Diapositive 9

DETERMINANTS DE LA CURARISATION RESIDUELLE

- Utilisation de curares de durée d'action longue

TABLE 2. Duration of Anesthesia and Residual Block

	n	Dose mg/kg/h	Duration of Block (Min)	Time of Testing after Reversal (Min)	TOF (%)	TOF <70% (n)
Pancuronium	47	0.05 ± 0.002	146.9 ± 10.7*	14.9 ± 1.0	74.4 ± 2.7*	17*
Atracurium	46	0.37 ± 0.05	101.0 ± 9.1	15.0 ± 1.0	95.2 ± 1.1	2
Vecuronium	57	0.06 ± 0.004	106.5 ± 7.5	13.4 ± 1.0	89.1 ± 1.9	5

* $P < 0.01$ *versus* atracurium and vecuronium.

Bevan et al Anesthesiology 88;69:272-6

- Mode d'administration: bolus vs perfusion continue

Fawcett et al Acta Anaesthesiology Scand 79;50:288-93

Diapositive 10

CONSEQUENCES DE LA CURARISATION RESIDUELLE

-Impact sur la morbidité sévère et la mortalité

CLINICAL INVESTIGATIONS

Impact of Anesthesia Management Characteristics on Severe Morbidity and Mortality

M. Sesmu Arbous, M.D., Ph.D.,* Anneke E. E. Meursing, M.D., Ph.D.,† Jack W. van Kleef, M.D., Ph.D.,‡ Jaap J. de Lange, M.D., Ph.D.,§ Hauke H. A. J. M. Spoormans, M.D.,‖ Paul Touw, M.D., Ph.D.,# Frans M. Wiersma, M.D., Ph.D.,** Diederick E. Grobbee, M.D., Ph.D.††

Facteurs associés à une diminution du risque:

- Checklist
- a directly available anesthesiologist
- No change of anesthesiologist during anesthesia
- presence of full time working anesthesis nurse
- two persons present at emergence
- postoperative pain management
- Reversal of muscle relaxant

Diapositive 11

CONSEQUENCES DE LA CURARISATION RESIDUELLE

- Diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie:

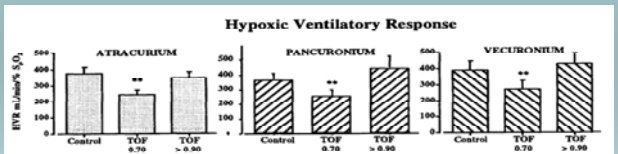


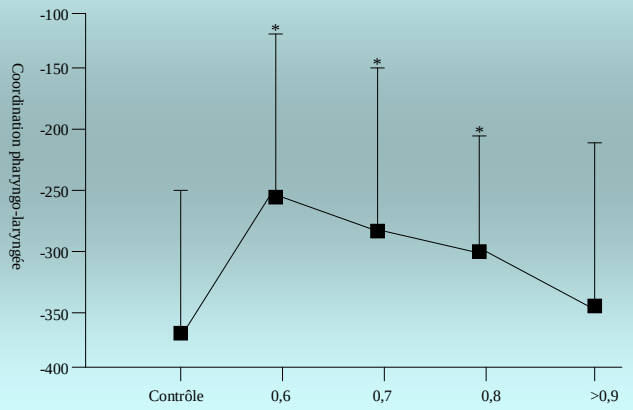
*Fig. 1. Hypoxic ventilatory responses (HVR) before (control), during steady-state drug infusion (TOF 0.70) and after recovery (TOF>0.90). Data presented as mean±SD for atracurium, pancuronium and vecuronium groups. ** =P < 0.01.*

Eriksson et al.Acta Anesthesiol Scan 96;40:520-523

Diapositive 12

CONSEQUENCES DE LA CURARISATION RESIDUELLE

- Incoordination pharyngo-laryngée

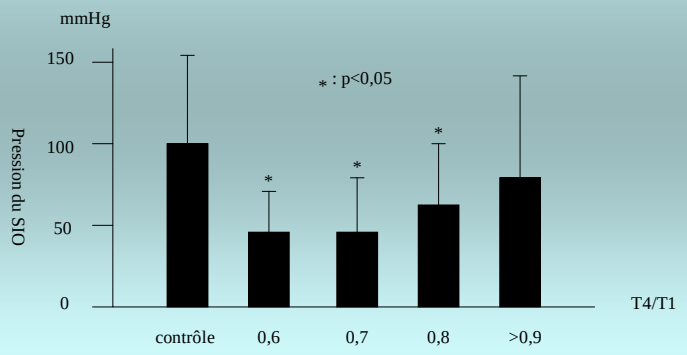


Eriksson et al. Anesthesiology 1997

Diapositive 13

CONSEQUENCES DE LA CURARISATION RESIDUELLE

- Diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage



Eriksson et al. Anesthesiology 1997

Diapositive 14

CONSEQUENCES DE LA CURARISATION RESIDUELLE

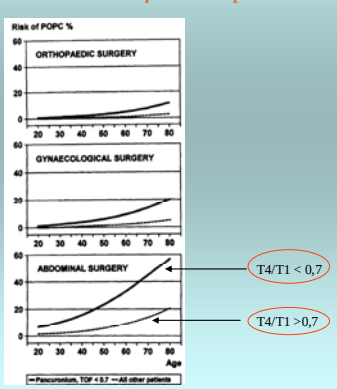
- Incoordination pharyngo-laryngée
- Diminution du tonus du SIO

→ Inhalation laryngée d'un liquide opaque dégluti si T4/T1<0,9

Diapositive 15

CONSEQUENCES DE LA CURARISATION RESIDUELLE

- facteurs de risque de complications respiratoires post opératoires



Results from the multiple logistic regression analysis, relating the probability of postoperative pulmonary complications to various covariates.

Covariate	χ2 (df)	P	Odds-ratio (CI)
Type of operation	33.7 (2)	<0.0001	
Abdominal vs. orthopaedic			10.18 (3.69–28.12)
Gynaecological vs. orthopaedic			1.95 (0.51–7.39)
Special risk group			
Pancuronium and a TOF-ratio below 0.7	11.9 (1)	0.0006	5.08 (2.12–12.15)
Duration of anaesthesia			
dichotomized, above vs. below 200 min	10.4 (1)	0.0013	3.32 (1.60–6.88)
Age			
linear effect for each 10 years	19.7 (1)	<0.0001	1.63 (1.29–2.06)

The effects are quantified as odds ratios for developing POPC. For rare events, such as POPC, these are approximately interpretable as relative risks.

Berg et al Acta anesth scand 97;41:1095-1103

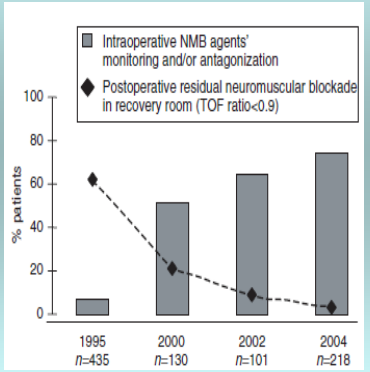
Diapositive 16

CONSEQUENCES DE LA CURARISATION RESIDUELLE

LA CURARISATION RESIDUELLE N'A AUCUN BENEFICE
ELLE EST DANGEREUSE POUR LE PATIENT

Diapositive 17

PEUT ON EVITER LA CURARISATION RESIDUELLE ?



→ Faire le diagnostic par le monitorage

→ Décurarisation pharmacologique

Baillard et al. BJA 2005

Diapositive 18

DECURARISATION PHARMACOLOGIQUE

Indications de la curarisation en anesthésie:

Conférence de consensus SFAR 1999

« La décurarisation pharmacologique est recommandée si la décurarisation complète ne peut être affirmée. »

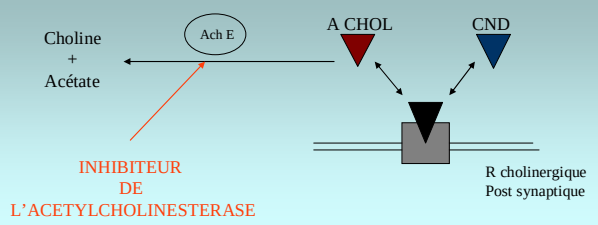
LE DOUTE DOIT BENEFICIER AU PATIENT

Diapositive 19

DECURARISATION PHARMACOLOGIQUE
INHIBITEUR DE L'ACETYLCHOLINESTERASE

-Mécanisme d'action:

- Inhibition réversible de l'acétylcholinestérase
- Augmentation de l'acétylcholine dans la fente synaptique (ts les R muscariniques)
- Augmentation de la compétition avec les curares non dépolarisants au niveau des récepteurs cholinergiques: loi d'action de masse
- Accélère une décuraristion physiologique débutée



Diapositive 20

INHIBITEUR DE L'ACETYLCHOLINESTERASE
PHARMACOLOGIE

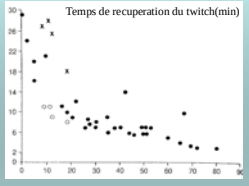
- Il existe trois molécules inhibitrices de l'acetylcholinesterase:
  - Neostigmine
  - Edrophonium
  - Pyridostigmine
- Une seule molécule disponible en France La néostigmine:
  - Délai d'action variable 7 à 15 minutes
  - Demi-vie d'élimination 60 à 120 minutes
    - → Crainte de recurarisation faible si injection au moment opportun
  - Métabolisme hépatique
  - Élimination rénale

Diapositive 21

NEOSTIGMINE
DELAI D'ACTION

Le délai d'action varie de 7 à 15 minutes et dépend de:

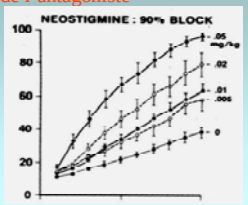
- De la profondeur du bloc au moment de l'antagonisation



Kirkegaard H et al.Can J Anesth 96

Twitch avt neostigmine % du controle

- De la dose de l'antagoniste

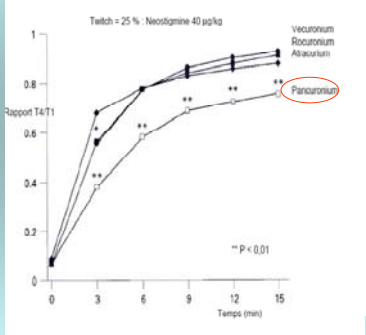


Donati F et al Anesthesiology 89

Diapositive 22

NEOSTIGMINE
DELAI D'ACTION

- De la durée d'action du curare utilisé



Baurain MJ et al .BJA 1996

Diapositive 23

NEOSTIGMINE
DELAI D'ACTION

- De la présence ou non d'un halogéné

TABLE II Recovery parameters after neostigmine administration

	Propofol Continued	*Propofol Stopped*	*Sevoflurane Continued*	*Sevoflurane Stopped*	*Isoflurane Continued*	*Isoflurane Stopped*
Onset of action (min)	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
Time (min) to TOF ratio of 0.8	5.2 ± 2.8	4.7 ± 1.5	*12.0 ± 5.5*†	6.8 ± 2.3	*9.0 ± 8.3*	5.5 ± 3.0
RI (min)	2.9 ± 0.8	2.4 ± 0.6	3.8 ± 3.6	2.3 ± 0.8	4.4 ± 3.6	2.7 ± 1.1
No of patients achieving TOF ratio of 0.8in < 15 min	20	20	9§	20	15	20

Reid et al..Can J Anest 2000

- De la température:

Heier et al.Anesthesiology 2002;97:90-5

- De l'antagoniste utilisé

Diapositive 24

NEOSTIGMINE
EFFETS INDESIRABLES ET POSOLOGIE

- EFFETS INDESIRABLES
  - par augmentation du tonus parasympathique:
    - Bradycardie pouvant aller jusqu'à l'asystolie
    - Bronchospasme
    - Augmentation de la motricité digestive
    - Hypersécrétion bronchique
    - hyper salivation

    } *Association à l'atropine* *(même si patient tachycarde)*
  - Augmentation des nausées/vomissements ?

Tramer et al.BJA 1999.

- POSOLOGIE (SFAR 1999)
  - Néostigmine: 40µg/kg
  - Atropine: 10 à 15 µg/kg
  - Augmentation des doses?
    - Ne correspond pas aux recommandations de la SFAR
    - Inutile car effet plateau vers 50 µg/kg
    - Voire même dangereux car risque de fasciculation et de fatigue au TOF

Diapositive 25

NEOSTIGMINE
CONTRE INDICATION

Indications de la curarisation en anesthésie

Conférence de consensus SFAR 1999:

« Il n'existe pas de contre indication pharmacologique, en dehors de circonstances exceptionnelles .»

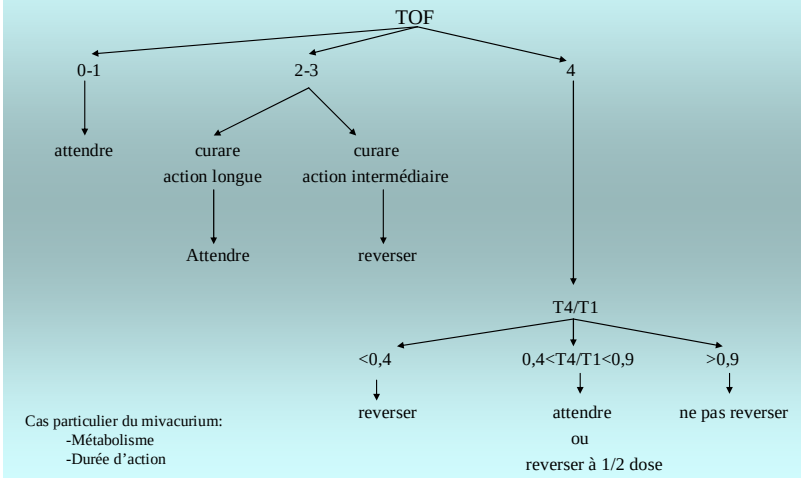
- Trouble de conduction instable
- hyper réactivité bronchique instable

→ Monitorage ECG, SpO2, curamètre

DECISION MEDICALE

Diapositive 26

ALGORITHME DECISIONNEL POUR LA DECURARISATION PHARMACOLOGIQUE



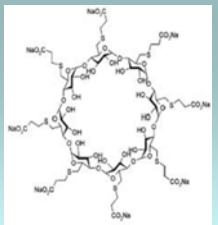
Cas particulier du mivacurium:
-Métabolisme
-Durée d'action

Diapositive 27

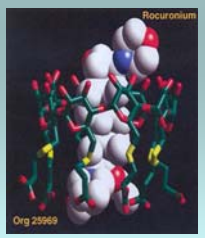
DECURARISATION PHARMACOLOGIQUE
SUGAMMADEX (BRIDION)

Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism

cyclodextrines: capable d'encapsuler des molécules endogènes ou exogènes



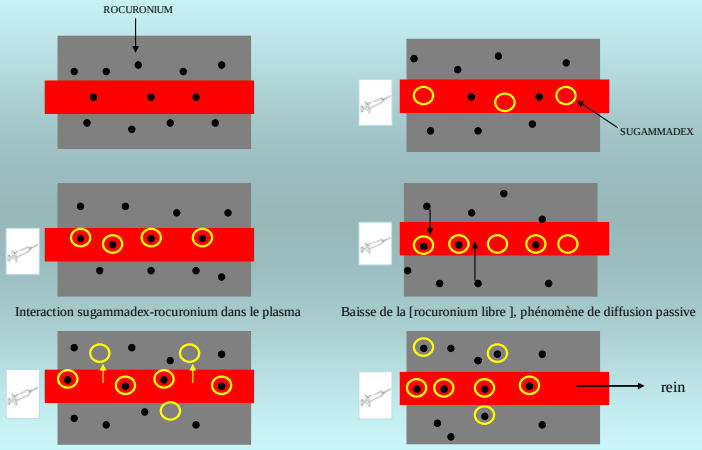
Org 25969 = sugammadex



complexe sugammadex-rocuronium inactif
liaison forte et stable

Diapositive 28

SUGAMMADEX (BRIDION)
MODE D'ACTION



Interaction sugammadex-rocuronium dans le plasma

Baisse de la [rocuronium libre], phénomène de diffusion passive

Diffusion du sugammadex dans la jonction neuromusculaire
(reste discuter)

Complexe sugammadex-rocuronium indissociable
Elimination rénale, clairance 120ml/min

Diapositive 29

SUGAMMADEX (BRIDION)
SPECIFIQUE DU ROCURONIUM?

Table 2. Summary of Mean (SD) Recovery Times (in Minutes) for the T_4/T_1 Ratios after Sugammadex Administration: Per-protocol Population

2 réponses au TOF		Sugammadex					
NMBA Group	Placebo	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	4.0 mg/kg	8.0 mg/kg
Rocuronium (0.60 mg/kg), n	3	8	7	8	3	8	—
T_4/T_1 ratio to 0.9	31.8 (21.0)*	3.7 (1.0)	2.3 (0.6)	1.7 (0.6)	1.9 (1.2)	1.1 (0.3)	—
T_4/T_1 ratio to 0.8	26.8 (17.5)*	2.7 (0.5)	1.8 (0.6)	1.4 (0.4)	1.6 (1.0)	1.0 (0.2)	—
T_4/T_1 ratio to 0.7	21.8 (12.9)*	2.3 (0.5)	1.5 (0.4)	1.4 (0.4)	1.4 (0.9)	1.0 (0.2)	—
Vecuronium (0.10 mg/kg), n	4	7	8	8	—	7	4
T_4/T_1 ratio to 0.9	48.8 (27.9)	7.7 (2.6)†	2.5 (0.6)	2.3 (0.8)	—	1.5 (0.5)	1.4 (0.5)
T_4/T_1 ratio to 0.8	44.8 (26.2)	5.3 (1.8)‡	1.9 (0.5)	1.7 (0.4)	—	1.3 (0.5)	1.3 (0.5)
$T4/T_1$ ratio to 0.7	33.7 (16.7)	3.7 (1.0)	1.7 (0.4)	1.5 (0.3)	—	1.2 (0.5)	1.2 (0.3)

Suy K et al.Anesthesiology 2007;106:283-8

Plus forte affinité pour le rocuronium mais fixe également avec une forte affinité le vecuronium voire à un moindre degré le pancuronium (reste discuté)

Diapositive 30

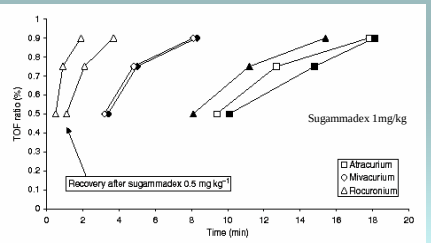
SUGAMMADEX (BRIDION)
SPECIFIQUE DES CURARES AMINOSTEROIDIENS?

British Journal of Anaesthesia 96 (4): 473–9
doi:10.1093/bja/ael013 Advance Access publication February 7, 2006

BJA

Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey†

H. D. de Boer[1*], J. van Egmond[1], F. van de Pol[1], A. Bom[2] and L. H. D. J. Booij[1]



T1/T0 = 10%

Diapositive 31

SUGAMMADEX PLUS EFFICACE QUE LA NEOSTIGMINE?

Sugammadex Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade: A Comparison with Neostigmine–Glycopyrrolate and Edrophonium–Atropine

Time to administering reversal after last bolus of rocuronium (min)	40 ± 16	35 ± 18	41 ± 19
Initial twitch height in TOF when reversal drug was administered (%)	12 ± 8	12 ± 14	6 ± 7

Table 2. The Times from Reversal Administration to Achieve a Train-of-Four (TOF) Ratio of 0.7, 0.8, and 0.9, as well as the Percentage of Patients who Achieved a TOF of 0.9 in ≤2 min and ≤5 min in the 3 Reversal Groups

	Edrophonium (n = 20)	Neostigmine (n = 20)	Sugammadex (n = 20)
Initial TOF ratio after reversal administered (%)*	30 ± 14*	16 ± 7*	73 ± 16
Time to achieve TOF ratio (s)*			
0.7	202 ± 171*	625 ± 341*	71 ± 25
0.8	248 ± 172*	949 ± 456*	79 ± 32
0.9	331 ± 27*	1044 ± 590*	107 ± 61
No. of patients achieved TOF ratio			
0.7	7	9	20
0.8	5	5	20
0.9	2	5	20
No. of patients achieved TOF ratio of 0.9			
≤2 min	0 (0%)*	0 (0%)*	15 (75%)
≤5 min	0 (0%)*	1 (5%)*	20 (100%)

*Values are expressed as means ± SD.
* $P < 0.05$ when compared with sugammadex group.

Diapositive 32

INFLUENCE DE L'AGENT D'ENTRETIEN?

Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block with the Novel Drug Sugammadex Is Equally Effective Under Maintenance Anesthesia with Propofol or Sevoflurane

Vanacker BF et al

Table 3. Time (min) From Administration of Sugammadex (2.0 mg/kg) to Recovery of the Train-of-Four (TOF) Ratio (Per Protocol Population)

	Treatment group	
	Propofol (n = 21)	Sevoflurane (n = 20)
Time to recovery of TOF ratio to 0.9	1.8 (0.7) [0.9–3.4]*	1.8 (0.7) [1.1–4.5]
Time to recovery of TOF ratio to 0.8	1.5 (0.5) [0.9–2.9]	1.5 (0.3) [1.1–2.1]
Time to recovery of TOF ratio to 0.7	1.3 (0.5) [0.8–2.4]	1.3 (0.3) [0.7–1.9]

Values are mean (SD) [range]. TOF = train-of-four.
* Data missing for one patient, n = 20.

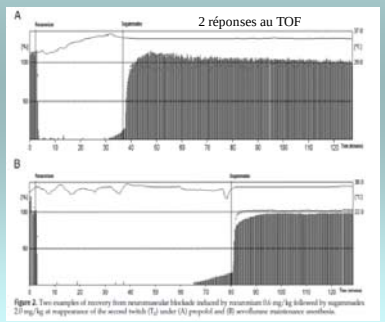


Figure 2. Two examples of recovery from neuromuscular blockade induced by rocuronium 0.6 mg/kg followed by sugammadex 2.0 mg/kg at reappearance of the second twitch (T_2) under (A) propofol and (B) sevoflurane maintenance anesthesia.

Diapositive 33

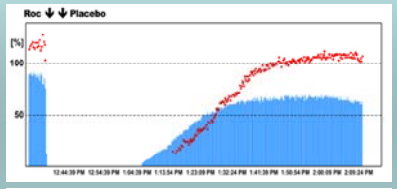
LE SUGAMMADEX PEUT-IL REVERSER UN BLOC PROFOND?

Anesthesiology 2005; 103:695–703 © 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

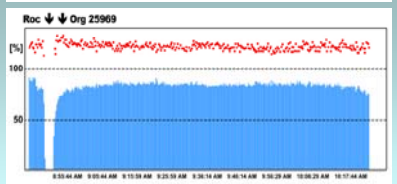
First Human Exposure of Org 25969, a Novel Agent to Reverse the Action of Rocuronium Bromide

Francois Gijsenbergh, M.D.,* Steven Ramael, M.D.,† Natalie Houwing, M.Sc.,‡ Thijs van Iersel, M.D.§

Rocuronium 0,6mg/kg
Placebo 3min après injection
19 volontaires sains



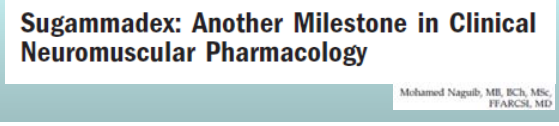
Rocuronium 0,6 mg/kg
Sugammadex 8mg/kg 3min après injection
10 volontaires sains



→ CE QUE NE PEUT PAS FAIRE LA NEOSTIGMINE

Diapositive 34

GOODBYE SUCCINYLCHOLINE?


Sugammadex: Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology

Mohamed Naguib, MB, BCh, MSc, FFARCSI, MD

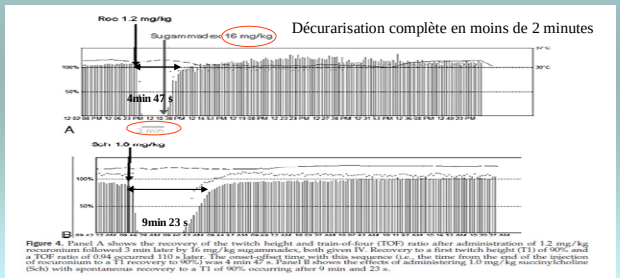


Figure 4. Panel A shows the recovery of the twitch height and train-of-four (TOF) ratio after administration of 1.2 mg/kg rocuronium followed 3 min later by 16 mg/kg sugammadex, both given IV. Recovery to a first twitch height (T1) of 90% and a TOF ratio of 0.94 occurred 110 s later. The onset-offset time with this sequence (i.e., the time from the end of the injection of rocuronium to a T1 recovery to 90%) was 4 min 47 s. Panel B shows the effects of administering 1.0 mg/kg succinylcholine (Sch) with spontaneous recovery to a T1 of 90% occurring after 9 min and 23 s.

Diapositive 35

EFFETS SECONDAIRES DU SUGAMMADEX

Evalués sur plus de 2000 sujets

- Rares cas de NVPO et d'épisodes hypotensifs au réveil (non spécifique)
- Dysguesie et goût métallique rapportés chez le volontaire sain après administration de forte dose de sugammadex (>32 mg/kg)
- 1 seul cas confirmé de réaction allergique (rash cutanée)
- Curarisation résiduelle en cas d'utilisation à faible dose (<2mg/kg)

→ *Sécurité totale ?* A suivre….

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES?

- Faible affinité pour les molécules stéroïdiennes endogènes ou exogènes
- Contraceptif progestatif: équivalent à l'oubli d'une dose quotidienne de contraceptif

Diapositive 36

SUGAMMADEX EN PRATIQUE

- SITUATION D'URGENCES (rocuronium): « RESCUE INHIBITION »
  - « cannot intubate-cannot ventilate » ⟶ sugammadex 16mg/kg
  - Séquence d'induction rapide: rocuronium 1,2 mg/kg, si échec
- BLOC MODERE (rocuronium/vécuronium)
  ⟶ Sugammadex 2mg/kg
- BLOC PROFOND (rocuronium/vécuronium)
  ⟶ Sugammadex 4mg/kg
- QUE FAIRE SI UNE NOUVELLE INTERVENTION EST PREVUE ?
  - > 24h possibilité d'utiliser un curare de la famille des aminosteroides
  - <24 h utilisation d'une autre famille de curare

Diapositive 37

BIENTÔT DANS NOS TIROIRS

- En FRANCE AMM (Juillet 2008):

  - Population pédiatrique: *« le sugammadex est recommandé pour la décurarisation en routine après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'enfant et l'adolescent »*

  - Population adulte: *« Décurarisation après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. »*

  - pas recommandé chez le patient ayant une IR avec clairance < 30ml/min

- Attention au coût!

Diapositive 38

LE SUGAMMADEX
VA-T'IL MODIFIER NOS PRATIQUES?…..